

DIE POLYGLOBULIEN

WALTER LUTZ

1967
—

AUS INSTITUT UND POLIKLINIK FÜR PHYSIKALISCHE THERAPIE
UND RÖNTGENOLOGIE DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. H. von BRAUNBEHRENS

DIE POLYGLOBULIEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
WALTER LUTZ
aus Friedberg

1967

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Professor Dr. H. W. PABST
Mitberichterstatter:	Professor Dr. H. von BRAUNBEHRENS
Dekan:	Professor Dr. F. HOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 3. Oktober 1967

Promovend am 17.9.1967 verstorben.



INHALTSVERZEICHNIS

1897

Vorwort

I. Einleitung	1
---------------	---

II. Die Geschichte der Pflanze

1. Die Pflanze	11
2. Die Pflanze	12
3. Die Pflanze	13
4. Die Pflanze	14

MEINEN LIEBEN ELTERN

1. Die Pflanze	15
2. Die Pflanze	16
3. Die Pflanze	17
4. Die Pflanze	18
5. Die Pflanze	19

6. Die Pflanze	20
7. Die Pflanze	21

8. Die Pflanze	22
9. Die Pflanze	23

10. Die Pflanze	24
11. Die Pflanze	25

12. Die Pflanze	26
13. Die Pflanze	27

14. Die Pflanze	28
15. Die Pflanze	29

16. Die Pflanze	30
17. Die Pflanze	31

18. Die Pflanze	32
19. Die Pflanze	33

20. Die Pflanze	34
21. Die Pflanze	35

22. Die Pflanze	36
23. Die Pflanze	37

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	7
A. Historischer Überblick	8
B. Heutige Einteilung der Polyglobulien	
I. Relative Polyglobulie	11
II. Erythropoetin	13
III. Symptomatische Polyglobulien	16
1. Hypoxämische Polyglobulien	17
a) Verursacht durch inneren Sauerstoffmangel	17
b) Verursacht durch äußeren Sauerstoffmangel	19
2. Nicht hypoxämische Polyglobulien	25
Hormonal bedingte Polyglobulien	25
Centrogene Polyglobulien	25
Renale Polyglobulien	27
Zusammenfassung der Klinik der symptomatischen Polyglobulien	34
IV. Die Polycythämia vera	35
1. Definition	35
2. Ätiologie und Pathogenese	35
3. Häufigkeit der Polycythämia vera	39
Ihre Verteilung nach Alter, Geschlecht und Rasse	
4. Verlauf der Polycythämia vera	
Lebenserwartung, Prognose, Todesursachen	43
Beziehungen der Polycythämia vera zur Leukämie	49
Beziehungen der Polycythämia vera zur Osteomyelosklerose	52
Beziehungen der Polycythämia vera zur Anämie	54
C. Zusammenfassung	56
D. Literaturverzeichnis	59

EINLEITUNG

Über die Polycythämia vera entstanden in den vergangenen Jahren zahlreiche Veröffentlichungen. Außer einigen Arbeiten aus der anglo-amerikanischen Literatur, die einen umfassenden Überblick über das gesamte Krankheitsbild zu geben versuchen, beinhalten die meisten der erwähnten Artikel nur interessante Berichte über klinische und therapeutische Erfahrungen. Die vorliegende Arbeit stellt sich die Aufgabe, die Polycythämia vera nicht nur als isoliertes Krankheitsbild darzustellen, sondern sie will sie als Teil eines großen Symptomenkomplexes, nämlich der Polyglobulien, aufzeigen. So kann hier nicht nur die Klinik und Therapie der Polycythämia vera breitere Erwähnung finden, es gilt, auch alle bis heute bekannten Vermutungen und Deutungen der Ätiologie und Pathogenese zu diskutieren. Außerdem muß eine klare Abgrenzung gegenüber verwandten Krankheiten versucht werden. Die Grundlage dieser Arbeit bildet ein Resümee aus zahlreichen in- und ausländischen Quellen der medizinischen Literatur, zur Ergänzung und zum Vergleich wurden viele Ergebnisse aus dem Krankengut unserer Münchener Klinik mit einbezogen.

Dieser Teil der Arbeit - sie mußte wegen der Überfülle des anliegenden Materials von zwei Doktoranden behandelt werden - zeigt zunächst einen geschichtlichen Überblick. Weiter folgt dann die heutige Einteilung der Polyglobulien, an die sich Ätiologie, Pathogenese, Klinik und Therapie der relativen und symptomatischen Polyglobulien anschließen. Wichtig ist ferner ein Kapitel über das Erythropoetin, das für die Deutung einer gesteigerten Erythropoese eine erhebliche Rolle spielt. Der letzte Abschnitt der Arbeit wurde der Polycythämia vera vorbehalten. Auf eine klare Definition folgen die zahlreichen Deutungsversuche für Ätiologie und Pathogenese. Neben interessanten statistischen Erhebungen über die Häufigkeit und Verteilung nach Alter, Geschlecht und Rasse kommen zum Abschluß dieser Dissertation der Verlauf der Polycythämia vera und ihre Beziehung zur Leukämie, Osteomyelosklerose und Anämie zur Sprache. Die Ergebnisse der klinischen Untersuchungen und der therapeutischen Maßnahmen mögen aus der Dissertation von Waltraud Lutz, geb. Sepp, München 1967, ersehen werden.

VAQUEZ und sein Schüler QUISENE (11) hatten 1902 den Typ der Polycythämia vera ganz klar als eine essentielle Krankheit definiert und in diese Definition schlossen sie auch die von VAQUEZ früher beschriebene Krankheit ein, deren Ursache in einer Störung des Blutgasaustausches, wie es in großen Höhen der Fall ist, oder in einem angeborenen oder erworbenen Herzvitium liegt. Außerdem stellten sie zum ersten Mal eine Übersicht über die typischen klinischen und hamatologischen Befunde auf.

Eine genauere Kenntnis der Krankheit und eine klare Definition der idiopathischen und symptomatischen Polyglobulien erfolgte erst durch die Veröffentlichungen von OSLER (12, 13, 14) im Jahre 1903 und 1904, der uns eine vollständige Beschreibung des Krankheitsbildes gab und sich mit ihren möglichen Ursachen auseinandersetzte.

1905 beschrieb GAISBÖCK (15) eine Polycythämie, die sich durch stark erhöhten Blutdruck und das Fehlen von Leber- und Milztumoren vom Typ VAQUEZ-OSLER unterschied. Die Berechtigung einer Abgrenzung von VAQUEZ-OSLER als eigene klinische Einheit ist neuerdings sehr umstritten (16), zumal GAISBÖCK selbst Übergangsformen beschrieb.

Weitere umfassende Abhandlungen wurden von WEBER (17), HARROP und WINTROBE und in neuerer Zeit von HELMEYER und BECKMANN (1952) sowie LAWRENCE, BERLIN und HUFF gegeben (18, 19, 20).

Als erste Behandlungsmethode für die Polycythämia vera wird schon im Mittelalter der Aderlaß angegeben. Er ist eine rein symptomatische Therapie. Durch eine künstlich gesetzte Blutung wurde das erhöhte Blutvolumen wieder in normale Bereiche gebracht. Eine kuriose Form der Aderlaßtherapie haben DUVOIR (21) und seine Mitarbeiter in Form einer künstlichen Ankylostomafektion durchgeführt. Sie brachten 400 Larven auf die Haut des Oberschenkels eines Polycythämikers und erzielten ab der 4. Woche einen dauernden Erythrocytenabfall bis auf anämische Werte; danach wurde die Behandlung durch eine Wurmkur unterbrochen. Neuerdings wird diese Behandlung von NAGATY (28) wieder empfohlen, EPPINGER (23) und FALCONER (33) verbanden die Aderlaßbehandlung mit kleinen Phenylhydrazindosen. Sie bestimmten damit eine neue Art der Behandlung, die neben dem Blutentzug die intravitale Blutzerstörung zur Normalisierung der Blutwerte einsetzt. Die Behandlung mit Chemotherapeutika wurde noch durch das Einbeziehen der Cytostatika (Urethan, Stickstoff-Lost) aus geweitet und wird auch heute noch bei Kontraindikation der Strahlenbehandlung empfohlen.

Die häufige Beteiligung des Magens bei der Polycythämia vera führte zur Annahme eines kausalen Zusammenhangs. Als Konsequenz dieses hypothetischen Erklärungsversuches wurden Magenausheberungen (24) sowie Röntgenbestrahlung (25) und Teilresektion des Magens (26) vorgenommen. Ebenso führte die enge Abhängigkeit zwischen Milzvergrößerung und Polycythämia vera zu ähnlichen Versuchen. Verschiedene Autoren nahmen unter falschen ätiologischen Voraussetzungen als Therapie der Polycythämia vera eine Splenektomie vor (29). Wie aber erst neuerdings HALSE (29) wieder bestätigte, bringt diese Behandlung neben großen Gefahren keinerlei Erfolg.

Ein anderer Weg der Behandlung wurde von HERZOG (32) und HODENBERG (31) mit der Diathermie eingeschlagen. Sie wollten durch Abstinenz von Fleisch, Leber und Eiweiß die Aufnahme des Extrinsikfaktors in der Nahrung beschränken und so die Blutbildung hemmen. Nach HEILMEYER (19) gehen aber ihre beachtlichen Erfolge weniger auf die Beschränkung des Extrinsikfaktors, als vielmehr auf den Entzug vieler anderer blutbildender Faktoren zurück, die im Fleisch etc. enthalten sind. Nicht einmal eine eisenarme Kost, wie sie DAMESHEK (35) und EHRLICH (36) zur Erzeugung eines Eisenmangels bei der Bildung der roten Blutkörperchen benützten, können wir empfehlen (34), da diese ebenso wie eine intensive Aderlaßtherapie zum regelrechten Eisenmangelsyndrom führen kann, was sogar eine Eisentherapie erforderlich macht.

1907 führte STENGEL (21) die lokale Röntgenbestrahlung ein. Im Mittelpunkt dieser Bestrahlungsmethode stand die Milz, die fälschlicherweise für den Krankheitsherd der Polycythämia vera gehalten wurde. Erst LÜDIN empfahl 1916 unter ätiologisch richtigen Voraussetzungen die Bestrahlung der Blutbildungsstätten im Skelett (30). Mit Einzeldosen von minimal 150 r wurden der Reihe nach die platten Knochen (Becken, Schulterblätter) sowie Extremitäten bestrahlt. 1935 führte SGALITZER (22) die Teilbestrahlung in die Körperganzbestrahlung über. Die Bestrahlung erfolgt aus einem Fernabstand mit einer jeweiligen Dosis von etwa 30 r in Zeitabständen von 1 - 3 Tagen. Erst nach Normalisierung der Blutwerte wird die Behandlung abgebrochen. Mit der Skelett- bzw. Körperganzbestrahlung sollte auf die Überfunktion des Knochenmarks direkt eingewirkt werden.

1938 empfahl LAWRENCE (2) zur Behandlung der Polycythämia vera den Radiophosphor. Dieser sammelt sich vorzüglich im Knochengewebe an und gewährleistet eine geeignete räumliche Verteilung der Strahlenwirkung. Die p^{32} -Therapie ist die strahlenmäßig rationellste und wirksamste Methode und stellt heute das Mittel der Wahl dar.

B. HEUTIGE EINTEILUNG DER POLYGLOBULIEN

I. Relative Polyglobulie (Pseudopolyglobulie)

Unter relativer Polyglobulie oder Pseudopolyglobulie versteht man in der Literatur (1, 2, 3) eine Eindickung des Blutes, die sich in einer deutlichen Zunahme der Erythrocytenzahlen pro Volumeneinheit manifestiert. Die Ursache liegt in einem Verlust von Plasma, Plasmawasser und Elektrolyten. Diese sind im Gegensatz zu den Erythrocyten kapillardurchgängig. So kann es bei verschiedenen Krankheiten mit übermäßigem Flüssigkeitsverlust, mangelnder Flüssigkeitszufuhr oder beidem zu einer relativen Vermehrung der roten Blutkörperchen kommen. (Fig. 1)

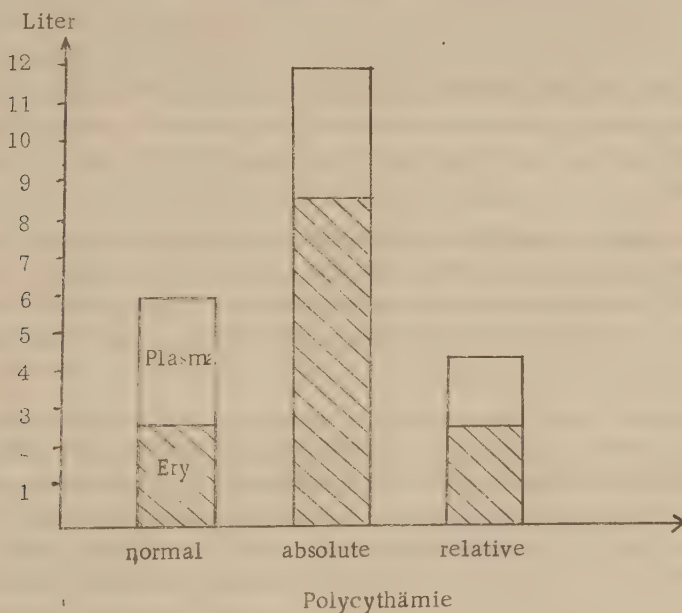


Fig. 1 Verhalten Erythrocyten : Plasma bei Gesunden, relativen und absoluten Polycythämikern (nach 2)

Wir beobachten eine derartige Flüssigkeitsabnahme im Blut bei schweren Verbrennungen starker Schweißabsonderung und bei Polyurie auf Grund von Schrumpfnieren und Diabetes. Außerdem sind hier die Erkrankungen des Magen-Darmtractes anzuführen, die durch lang anhaltende Diarrhoen und massives Erbrechen derartige Eindickungszustände hervorrufen.

Derselbe Zustand entwickelt sich bei verminderter Wasseraufnahme aus äußeren oder inneren Ursachen, wie bei Cardia- und Pylorusstenosen. Auch bei Peritonitis und bei mechanischem oder paralytischem Ileus können wir eine relative Polyglobulie feststellen. Hier kommt zu starkem Erbrechen noch eine Verschiebung der extrazellulären Flüssigkeit aus den Plasmarräumen und den Interstitien in das Darmlumen und in die Bauchhöhle dazu (2).

Selbst die Höhenpolyglobulie ist im Anfangsstadium in manchen Fällen zum Teil auf eine Plasmaverminderung zurückzuführen wie HILMEYER, RECK NAGEL und ALBUS (3) bei ihren Studien auf der Zugspitze an Hand von Gesamtblutmengenbestimmungen festgestellt haben. Dies läßt sich durch das Auspressen des eingedickten Depotblutes in den Kreislauf erklären (6).

Nach LAWRENCE (4) kann es auch bei ungewöhnlichen nervösen Anspannungen oder Stress zu einer derartigen Hypovolämie kommen. Die Ätiologie ist unbekannt, und er nannte dieses Krankheitsbild "Polycythemia of stress".

Neben dieser allgemeinen Pseudopolyglobulie können vasomotorische Störungen verschiedenster Art lokale Eindickungszustände verursachen. Die Beobachtungen machen wir bei vasomotorischen Störungen gelähmter Extremitäten, bei Kältecyanose, Kapillarlähmung im Kollaps und venösen Stasen (3).

Bei der Diagnose der relativen Polyglobulie ist nicht nur wichtig, daß eine Zunahme der Erythrocytenzahl in der Volumeneinheit festgestellt wird, es muß auch das spezifische Gewicht des Plasmas erhöhte Werte zeigen, die durch die erhöhten Eiweiß- und Trockensubstanzen im Plasma verursacht werden. Das totale Blutvolumen ist dagegen auf Kosten des Plasmas vermindert (Fig. 1). Diese Anhydrämie zeigt sich klinisch auch in einer Elastizitätsabnahme der Haut, die sich in reicher Faltenbildung äußert (3).

Bei der Therapie der relativen Polyglobulien muß man auf jeden Fall Behandlungsmassnahmen vermeiden, die die Zahl der roten Blutkörperchen herabsetzen. Sie wären im höchsten Maße kontraindiziert. In den meisten Fällen bewähren sich parenterale Infusionen von Glukose- bzw. NaCl-Lösungen. Falls größere Eiweißverluste aufgetreten sein sollten wie z. B. bei Verbrennungen, bei Ileus oder Pankreatitis, sind Plasmainfusionen angezeigt.

II. Erythropoetin

Es steht heute auf Grund zahlreicher Untersuchungen fest, daß die Existenz eines humoralen, die Erythropoese stimulierenden Prinzips im peripheren Blut bei symptomatischen und idiopathischen Polyglobulien nachweisbar ist (CONTOPOULOS (1, 2), APPELS und KELLER (3), LIPP, HEILMEYER und CLOTTEN (4)). Da dieses Prinzip eine so wesentliche Rolle für die Ätiologie der Polyglobulien zu spielen scheint, soll nun eine kurze Abhandlung erläutern, was über die Herkunft, das Wesen und die Wirkungsweise in der wissenschaftlichen Forschung bisher bekannt wurde.

Erstmals wurde 1906 von CARNOT und DEFLANDRE (5) im Plasma anämischer Kaninchen ein erythropoetisch wirksamer Faktor gefunden, den sie mit Erythropoetin bezeichneten. Die Autoren hatten bei den Versuchstieren durch Aderlässe oder Phenylhydrazin eine Anämie erzeugt, gewannen deren Plasma und injizierten es Ratten. Diese reagierten mit einem deutlichen Erythrocytenanstieg. Somit war die Existenz eines die Erythropoese steigernden Faktors im Plasma bewiesen. Dieser wurde später Erythropoetin genannt, und seither ist er in zahlreichen Versuchen bestätigt worden (6, 7, 8, 9)

VAN DYKE und Mitarbeiter fanden in Hypophysenextrakten von Ratten Substanzen, die die Erythropoese bei anderen Versuchstieren steigerten (10). Sie vermuteten deshalb den Entstehungsort des Erythropoetins in der Hypophyse. Im Widerspruch dazu stehen die Untersuchungen von JAKOBSON und GOLDWASSER (11), GORDON (12), CRAFTS und MEINEKE (13) die an hypophysektomierten Tieren eine ungestörte Erythropoetinbildung feststellten.

Lymphatische (Milz) und andere blutbildende Organe kommen als Entstehungsort nicht in Frage, wie LINMAN und BETHEL (14) durch Röntgenbestrahlungsversuche an Kaninchen (Ganzkörperbestrahlung mit einer Gesamtdosis von 750 r) bewiesen. KOMIYA (35) vermutet in der Leber und Milz einen Ursprungsort des Erythropoetins, das unter Regulation des Leber- und Milzastes des Ganglion coeliacum produziert wird. Er begründet dies mit folgendem Versuch: Bei Kaninchen entsteht in O_2 -armen Verhältnissen oder nach Aderlaß eine Erythrocytose. Das Serum dieser Kaninchen verursacht, wenn es einem anderen Versuchstier injiziert wird, auch bei diesem eine Vermehrung der roten Blutzellen. Werden bei einem Kaninchen aber Leber- und Milzast des Ganglion coeliacum durchschnitten, so kommt es zu keinem Ansteigen der Erythrocytenzahl, auch wenn an ihm Aderlaß durchgeführt wird, oder wenn es in ein Milieu mit niedrigem Luftdruck

ausgesetzt wurde (35).

Mit Sicherheit steht die Entstehung des erythropoetischen Stoffes in Zusammenhang mit der Niere. Bei einer ganzen Reihe von Nierenerkrankungen wie Hypernephrom, Nierenkarzinom, Nierenzysten, Nierenadenomen und gelegentlich auch bei Hydronephrosen treten sekundäre Polycythämien auf (16 - 23). Das Wiederauftreten einer Polycythämie bei Recidiven vorgenannter Erkrankungen macht einen Zusammenhang zwischen beiden Krankheiten wahrscheinlich, doch ist die Pathogenese noch ungeklärt: vielleicht handelt es sich um eine gesteigerte Produktion oder besondere Aktivierung der vorhandenen Erythropoetine (24, 25).

In der Literatur finden sich außerdem eine Reihe von Berichten über Kranke mit cerebellarem Hämangioblastom, bei denen eine mehr oder weniger ausgesprochene Erhöhung der Erythrocytenzahlen beobachtet wurde. Da bei der Mehrzahl der Patienten, die einer operativen Behandlung zugänglich waren, nach erfolgter Entfernung des Tumors eine bleibende Senkung des Blutwertes auftrat, kann zweifellos auf einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Hirngeschwulst und den Blutveränderungen geschlossen werden (26).

Ob es sich bei den einzelnen die Erythropoese stimulierenden Substanzen verschiedener Genese um ein und denselben Stoff handelt, untersuchten ROSSE und WALDMANN (27). Sie zeigten, daß die biologische Aktivität der verschiedenen Erythropoetinkonzentrationen aus Hämangioblastomen, Nierenzysten, anoxischen und anämischen Seren durch ein einziges spezifisches Antiserum zerstört werden. Die die Erythropoese stimulierende Substanz ist daher in den Zystenflüssigkeiten und in anoxischen Seren ähnlich oder gleich dem Erythropoetin in anämischen Seren (27).

Ebenso wie die Herkunft des Erythropoetins im Dunkeln liegt, so ist auch die chemische Zusammensetzung noch weitgehend unklar. Seine Reindarstellung war bisher nicht möglich, es konnten jedoch Konzentrationen von großer biologischer Aktivität aus anämischen Kaninchen- und Rattenblut und aus dem Urin anämischer Menschen gewonnen werden (27).

Man unterscheidet je nach ihrer Äther- und Säurelöslichkeit, nach ihrer Hitzebeständigkeit sowie nach ihrer Wirkungsweise verschiedene Typen von Erythropoetinen. LINMAN und BETHEL (28) meinen, daß es sich um ein Protein handelt, das die Hämoglobinsynthese anregt. Auch eine lipoidähnliche Substanz (28, 29), die besonders die Erythropoese im Knochenmark aktiviert, wird zuweilen diskutiert. ROSSE und WALDMANN stellten in jüngster Zeit fest, daß es sich um ein Mucoproteid mit großem Sialsäure-, Kohlenhydrat- und Hexaminsäuregehalt handelt. Seine elektrophoretische Aktivität liegt in der Gruppe der β - und γ -Globuline. Die erythropoetische

Aktivität ist abhängig von der Proteinstruktur und der Anwesenheit von Sial-säure (27).

Der Hauptangriffspunkt der Erythropoetine ist weitgehend noch ungeklärt. ALTHOFF und WERNER (30), vermuten, daß er sich in den Proerythroblasten anbietet. Nach den Untersuchungen von ERSLEV (34) soll das Erythropoetin im Knochenmark nur auf die Umwandlung der Knochenmarksstammzellen in Proerythroblasten wirken, nicht dagegen auf die weitere Reifung. Auch scheinen unter seinem Einfluß vermehrt kurzlebige Microcyten zu entstehen (31). Sie sind besonders vermehrt bei den symptomatischen und idiopathischen Polyglobulien (32, 33).

III. Symptomatische Polyglobulien

Definition

Die symptomatischen oder sekundären Polyglobulien gehören zur Gruppe der absoluten Polycythämien, das heißt, die Erythrocytenzahl ist tatsächlich mehr oder minder stark erhöht, während das Plasmavolumen normal oder leicht vermindert ist. Ihre Ursachen liegen nicht in einer essentiellen Krankheit des roten Knochenmarks, sondern sie sind die Folgen einer Grundkrankheit. Diese Grundkrankheiten gliedern sich auf in Leiden, die eine Hypoxämie im Körper hervorrufen, dadurch eine Anregung zur Blutneubildung geben und so der Kompensation dienen, und in Leiden, die über humorale und hormonelle Stimulation in die Blutbildung im Sinne einer Erhöhung eingreifen. Unsere folgende Tabelle gibt darüber Auskunft (Tab. 1).

A. Hypoxämische Polyglobulien

1. Verursacht durch inneren Sauerstoffmangel
 - a) kardial
 - b) pulmonal
 - c) durch abnorme Hämoglobinpigmente bedingt
2. Verursacht durch äußeren Sauerstoffmangel
Höhenpolyglobulie

B. Nicht hypoxämische Polyglobulien

- a) hormonal bedingte Polyglobulie
- b) centrogene Polyglobulie
- c) renale Polyglobulie

Tab. 1 Ursachen der symptomatischen Polyglobulien (nach 1)

Die Polyglobulie ist also stets ein reaktiver Vorgang, d. h. stets ein Folgezustand und unterscheidet sich dadurch grundsätzlich von der echten primären Polycythämie.

1. Hypoxämische Polyglobulien

Schon 1882 bewies Paul BERT (2) in Tierversuchen eine Erythrocytenvermehrung unter O_2 -armen Lebensbedingungen. Er brachte mehrere Kaninchen 1 - 3 Tage in eine Unterdruckkammer und entdeckte in den darauffolgenden Blutuntersuchungen einen deutlichen Anstieg der roten Blutkörperchen. Seine Demonstrationen wurden durch viele Arbeiten an höhenangepaßten Tieren und Menschen untermauert (3, 4, 5, 6, 7). Die verschiedensten Hypothesen wurden aufgestellt. Von den meisten Autoren wird als erythropoese-steigernder Faktor eine verminderte Gasspannung angenommen.

HALLOCK (8) machte dafür die zu niedrige O_2 -Spannung im Gewebe verantwortlich, während SAMUELS und HECHT (9) bei ihren Untersuchungen von herzkranken Patienten einen zu niedrigen Sauerstoffgehalt speziell im Knochenmark feststellten und diesen als Stimulans für die Erythropoese auffaßten. In neuerer Zeit herrscht die Ansicht vor, daß die verminderte Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes über das oben dargestellte Erythropoetin erythropoese-steigernd wirkt (10). Diese Ansicht wird durch den Parabioseversuch nach REISSMANN (11) und ERSLEV (12) noch in besonderem Maße gestützt. Bei 2 in Parabiose (Anastomosebildung im Bereich der Ohren) lebenden Ratten konnte nach Exposition nur eines Tieres in Sauerstoffmangel an beiden eine deutliche Erythropoese-steigerung im Knochenmark nachgewiesen werden.

a) Verursacht durch inneren Sauerstoffmangel

Innerer Sauerstoffmangel wird durch eine Vielzahl von Krankheiten hervorgerufen. In erster Linie sind hier die angeborenen und erworbenen Herzfehler zu nennen (13, 14, 15, 16). Meist bedingen diese Vitien einen venös-arteriellen Shunt. Dadurch wird das arterielle Blut stark verunreinigt, und die O_2 -Spannung des Blutes sinkt. Aus diesem Sättigungsdefizit resultieren dann hochgradige Cyanose und Polyglobulie. Als einzelne Fälle seien hier angeführt:

- Tetralogie und Pentalogie nach Fallot
- Ventrikelseptumdefekte
- Pulmonalstenosen
- Pulmonalsklerosen
- Venenanomalien
- Transposition der Arterien (nach 13, 17)
- Eisenmengerkomplex
- Ductus arteriosus Botalli apertus

Bei der pulmonal bedingten Polyglobulie ist die O_2 -Spannung im Blut stark erniedrigt. Die Lunge ist nicht mehr in der Lage, den Gasaustausch in ausreichendem Maße zu vollziehen. Ursachen können die verschiedensten Erkrankungen sein:

Asthma bronchiale
Lungenemphysem
Lungenfibrose
Lähmung der Atemmuskulatur (nach 13, 17)
hochgradige Adipositas (Pickwick-Syndrom)
Thoraxdeformationen
Verschwartung
chronische Bronchitis
Entfernung eines Lungenlappens
Lungenkollaps infolge Pneumothorax und Atelektase

Alle diese Krankheiten führen zu einer Hypoventilation in den Alveolen und bedingen so eine verminderte O_2 -Sättigung des Blutes. Pulmonale Polyglobulien können auch von zentralen Störungen des Atemzentrums ausgehen (18, 19), z. B. nach übermäßiger Einnahme von Narkotika und nach entzündlichen und degenerativen Veränderungen der Medulla oblongata (20). Zu erwähnen ist auch eine alveoläre Hypoventilation bei unreifen Frühgeburten, da bei diesen die postnatale Lungenentfaltung sehr langsam vor sich geht (21). Möglicherweise liegt gleichzeitig ein vermindertes O_2 -Bindungsvermögen vor (26). Überwies ist auch bei Reifgeborenen die vollständige Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes erst 3 Stunden nach der Geburt erreicht (27). Der Grund für diese postnatale Hypoxämie liegt darin, daß sich Atmung und Kreislauf des Fötus beim Übergang vom intrauterinen zum extrauterinen Dasein erst allmählich den neuen extrauterinen Anforderungen anpassen. Dieser O_2 -Mangel bewirkt eine Mobilisierung der Blutzellreserven in den Kreislauf (28).

Die Entwicklung der hypoxämischen Polyglobulien hängt dabei weniger von der örtlichen Ausdehnung der Erkrankung als von der funktionellen Leistungsfähigkeit der übrigen Lungenteile und des Kreislaufes ab, nicht zuletzt auch von der Ansprechbarkeit der blutbildenden Gewebe, so daß immer nur ein Teil der Fälle das Polyglobuliesymptom zeigt, während andere trotz ebenso hochgradiger örtlicher Erkrankung normale Erythrocytenwerte aufweisen (22).

Zuletzt seien noch die Polyglobulien erwähnt, die auf Blutgifte oder blutwirksame Stoffe zurückzuführen sind. Einige Gifte wie CO , Anilin, Anti-febrin, Nitrobenzol usw. gehen mit dem Hämoglobin eine feste Verbindung

ein und beschränken so den O_2 -Transport. Andere Gifte haben primär eine hämolytische Wirkung (Atoxyl, Arsen); die durch den Blutzerfall entstehenden Abbauprodukte üben auf das Knochenmark einen Reiz aus. Zahlreiche Stoffe wirken direkt reizend auf das Knochenmark (Rö-Strahlen, Radium-Strahlen, Blei, Hg und besonders Kobalt) (23), wodurch geringgradige Polyglobulien entstehen (17). Die Wirkung des Kobalts wird durch einen formativen Reiz auf das Knochenmark erklärt. Wahrscheinlich blockiert Kobalt die oxydativen Zellvorgänge und der daraus resultierende O_2 -Mangel führt zur Steigerung der Erythropoese. Zudem soll es davon unabhängig auch in die Hb-Synthese eingreifen. Es kann nach STAFFE und DARGUZAS (25) ein Atom Eisen in den Katalasemolekülen ersetzen und das freigewordene Eisenatom kann zu vermehrter Hb-Synthese herangezogen werden (24).

b) Verursacht durch äußeren Sauerstoffmangel

Höhenpolyglobulie

Auch äußerer Sauerstoffmangel bewirkt eine symptomatische Polyglobulie. Sie tritt auf bei Neugeborenen kurz nach der Geburt, bei Studien in der Unterdruckkammer und bei Aufenthalt in großen Höhen (1, 2). Besonders letzterer Gesichtspunkt ist in unserem Jahrhundert des Flugzeugs und der Erforschung des Weltraumes von ausschlaggebender Bedeutung. Seit Jahrzehnten untersuchten Wissenschaftler die Veränderungen, denen der Körper in großen Höhen unterworfen ist. Sie wollen Klarheit schaffen über die Wirkung der Akklimation auf das Knochenmark und über das Wesen der Höhenpolyglobulie. Vielleicht kann durch diese Nachforschungen auch ein Weg zu den Geheimnissen der Polycythämia vera gefunden werden (2). Besonders geeignet für Untersuchungen der Akklimationsvorgänge in großen Höhen sind Peru und Bolivien, wo viele Menschen ihr ganzes Leben in 3 - 4000 m Höhe verbringen. Als erster beobachtete Paul BERT (3) die Höhenpolyglobulie und VIAULT (4) demonstrierte sie an den Einwohnern Boliviens. Seitdem wurden zahlreiche Untersuchungen durchgeführt (5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13). Man untersuchte wechselseitig Bewohner auf Meereshöhe und Einwohner der Berge, tauschte sie aus, verglich die Ergebnisse, und so entstand ein deutliches Bild dieser Polyglobulie.

Schon rein äußerlich unterscheiden sich die dauernd oder schon längere Zeit in großen Höhen wohnenden Menschen von den Bewohnern auf Meereshöhe (2, 8, 12). Die Gesichtsfarbe ist von Blutfülle geprägt, cyanotisch mit deutlicher Gefäßzeichnung auf den Wangen, den Konjunktiven und der Mund-

schleimhaut. Die Gefäße des Augenhintergrundes sind stark erweitert, Lippen, Ohren, Hände und Füße sind bläulich verfärbt. Besonders fallen die vielen Varicen an den Beinen auf (2), sowie eine deutliche Neigung zu Magengeschwüren, die die Lebenserwartung beträchtlich mindert (2). Alle Gebirgsbewohner hatten einen vergrößerten Brustumfang (6). Splenomegalie, wie sie meist bei Polycythämia vera auftritt, konnte in keinem der untersuchten Fälle nachgewiesen werden (6, 2). Natürlich kommt es bei Neuankommenden in großen Höhen erst nach Verlauf einer gewissen Anpassungszeit (nach mindestens 12 Stunden (2)) zur Ausbildung dieser Symptome.

Die signifikantesten Ergebnisse gegenüber den Bewohnern der Tiefebene konnten aus dem peripheren Blutbild gewonnen werden. MERINO und REYNALFARJE (14) stellten in den Anden auf 4390 m Höhe fest, daß die Anzahl der roten Blutkörperchen auf 5,41 - 7,6 Mill/cmm erhöht waren, mit einem Mittelwert von $6,45 \pm 0,29$. Als durchschnittlichen Hämoglobinwert errechneten sie $19,4 \pm 0,69$ g/100 ccm mit den extremen Werten von 16,5 - 25,6 g. Diese Werte stimmen mit denen überein, die HURTADO mit Mitarbeitern (12) bei Eingeborenen von Maroccocha/Peru bestimmte. LAWRENCE kam auf seinen Expeditionen 1950 und 1952 in den Anden auf ähnliche Werte (2, 6). Spätere Untersuchungen von MERINO (8) 1956 zeigten sogar Werte bis zu 8,51 Mill Erythrocyten/cmm. Die Retikulocyten zeigten bei fast allen untersuchten Personen einen beträchtlichen Anstieg ($1,7 \pm 0,6\%$) (8, 1). Die Lebensdauer der Erythrocyten wich in keinem Fall von der Norm ab (2, 15). Parallel zu den Erythrocytenzahlen steigerte sich auch der Hb-Wert (25,3 - 20,7 g/100 ccm, Mittelwert 22,6 g/100 ccm). Der Hamatokrit erstreckte sich von 58,2 - 79,2 % gegenüber einem Normalwert von 41 - 44 % (8). Die Zahl der weißen Blutkörperchen und der Blutplättchen lag innerhalb der normalen Variationsgrenzen (2, 14). Mittelwerte waren $6,86 \pm 0,47$ Tausend/cmm und $335,2 \pm 36,8$ Tausend/cmm. Auch die Differenzierung innerhalb der Leucocyten war in gewohnten Grenzen (14).

Die Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes, die von HURTADO und Mitarbeitern (16) untersucht wurde, betrug durchschnittlich 81,4 %. Bei Neuangekommenen (ca. 4 Stunden in großer Höhe) war der Mittelwert 78,9 %.

Der Bilirubinspiegel im Serum war um ein Milligramm pro 100 ccm gestiegen. Der Blutabbau ist im ganzen erhöht mit entsprechend gesteigerter Ausscheidung von Sterkobilin im Stuhl und Urobilinogen im Harn (8).

Die Höhenpolyglobulie gehört zu den absoluten Polycythämien mit tatsächlicher Zunahme des roten Blutzellvolumens und normalem oder vermindertem Plasmavolumen. Bei den Eingeborenen von Maroccocha lag das Zell

volumen in ccm/kg Körpergewicht ungefähr 50 % höher als bei Tieflandbewohnern (16, 8, 17) (Fig. 2).

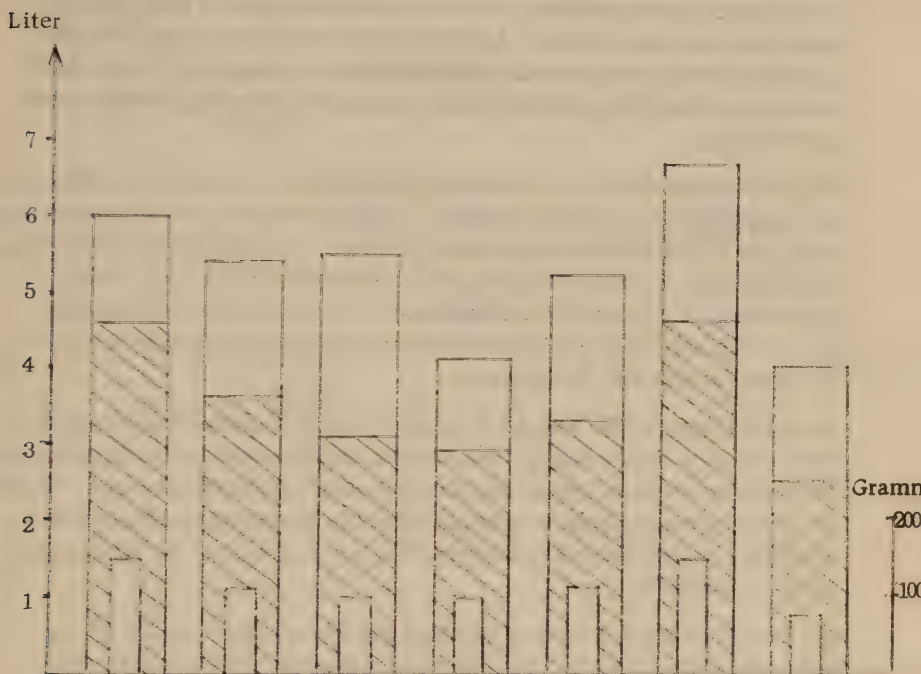


Fig. 2 Blutvolumina von Höhenbewohnern (nach 8)

Blutvolumenmessungen von 7 Personen, die ständig in 4540 m Höhe leben. Beachte den Anstieg der roten Blutkörperchen und die Verringerung des Plasmavolumens.

weiße Säule = Gesamtplasmavolumen

schrattierte Säule = Gesamtvolumen der Erythrocyten

schmale weiße Säule = Gesamt-Hb in Gramm

Werden Tieflandbewohner in große Höhen gebracht, so ändert sich das Gesamtblutvolumen in den folgenden zwei Monaten nur gering, da das Anwachsen des Zellvolumens Hand in Hand geht mit einer Verringerung

des Plasmas. Erst nach dieser Zeit zeigt das Gesamtblutvolumen ansteigende Tendenz, die ausschließlich auf ein mengenmäßiges Anwachsen der Zellelemente zurückzuführen ist. Doch selbst nach einem Jahr kann man noch nicht von einer völligen Akklimationisation sprechen, da sich die Blutvolumenwerte der eingeborenen Höhenbewohner immer noch, wenn auch gering, von denen der in große Höhen gebrachten Versuchspersonen unterscheidet (13).

Sehr interessant sind die Untersuchungsergebnisse über den Eisenstoffwechsel bei Andenbewohnern. REYNAFARJE (13) untersuchte die Eisenabsorption im Darm. Er stellte bei Höhenbewohnern ähnliche Normalwerte ($4,0 \pm 0,5$ mg/Fe/die/kg Körpergewicht) wie bei Küstenbewohnern ($3,7 \pm 0,44$ mg Fe/die/kg) fest. Nur bei Neuankommenden in großer Höhe ist zunächst (ca. 18 Stunden lang) die Eisenabsorption abnorm erhöht (gegenüber den Küstenbewohnern um das Dreifache).

Auch im Knochenmark war der Eisengehalt bei Neuankommenden um 15 % höher. Diese Befunde zeigen, daß bei den Andenbewohnern der Eisenbedarf des erythropoetischen Organs und seines Versorgungsgebietes normal ist, daß aber an den ersten Tagen in größerer Höhe die Eisenabsorption wesentlich erhöht ist, woran zweifellos ein großer Bedarf an Eisen für die Hämoglobinsynthese schuld ist.

Der Eisenumsatz im Plasma zeigt einen Mittelwert von $0,53 \pm 0,01$ mg Fe/die/kg Körpergewicht und liegt damit höher als bei Einwohnern von Lima (Meereshöhe). Der Eisenstoffwechsel der roten Blutkörperchen war sogar 30 % höher (Fig. 3).

MERINO und REYNOFARJE (14) berichten über 16 Knochenmarksbefunde bei Eingeborenen in 4300 m Höhe. Bei 80 % war das Knochenmark hyperplastisch; die Hyperplasie war gekennzeichnet durch eine starke Vermehrung des erythropoetischen Markanteiles gegenüber dem granulopoetischen. Die Normoblasten stellten die am meisten vorherrschenden Zellelemente dar. Die Myelocyten und Megakaryocyten waren im Gegensatz dazu nicht vermehrt. Auch die Reifungsprozesse der beiden Systeme verliefen normal. Im allgemeinen scheinen diese Befunde zu bekräftigen, daß eine Anoxie spezifisch aktivierend auf die Erythropoese wirkt, wobei das granulopoetische System unangetastet bleibt (Fig. 4).

Nach Ansicht sämtlicher Untersucher der Höhenpolyglobulie handelt es sich bei ihr um eine kompensatorische Anpassung auf verschiedene Sauerstoffdrucke. Die Anpassung erfolgt in zwei Stadien (17, 1), in einer Sofortreaktion und einer Daueranpassung. Bei der Sofortreaktion erfolgt ein

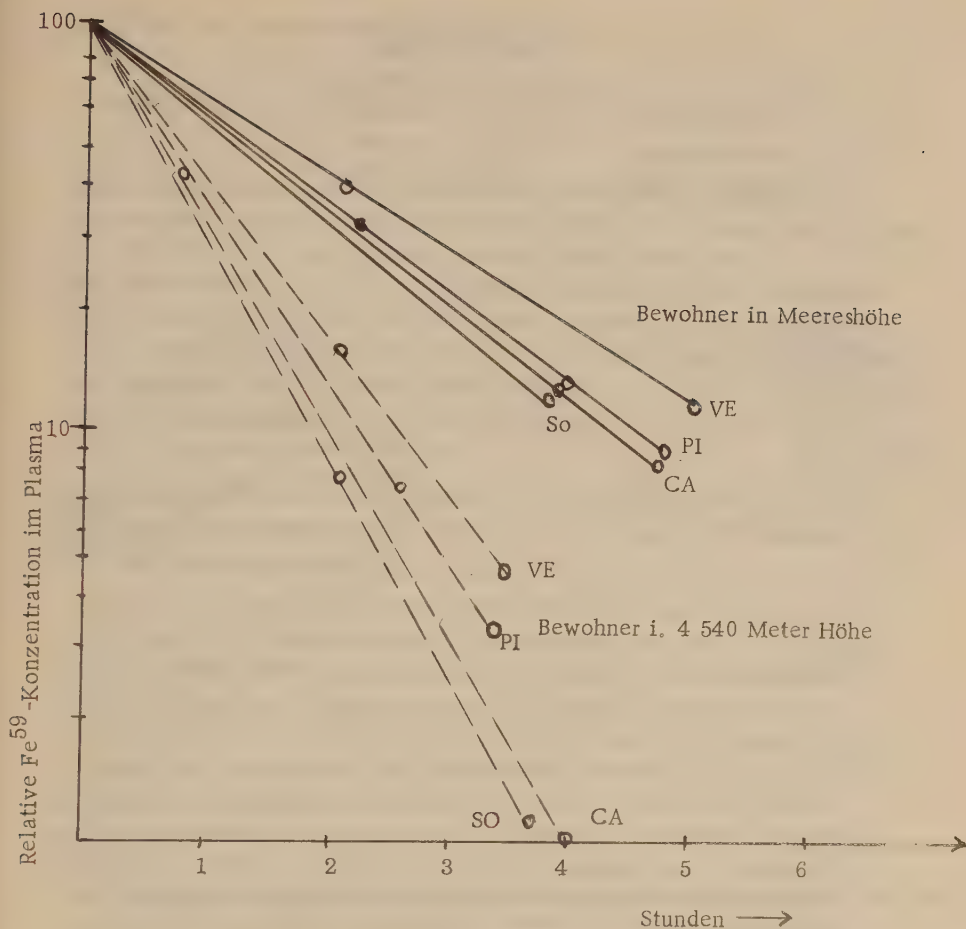
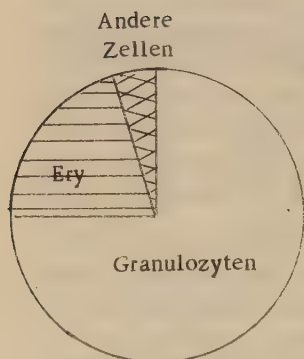


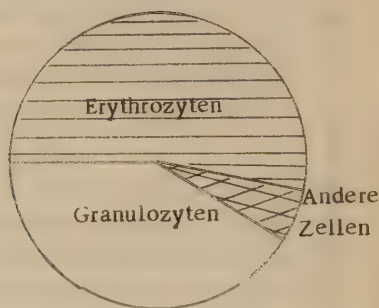
Fig. 3 Veränderungen der Plasmaeisclearance bei 4 Studenten in 4540 m, 4 - 6 Stunden nach Ankunft in dieser Höhe (normalerweise leben sie in Meereshöhe) (nach 2)

ein Überführen allen Blutes aus den Depots in den Kreislauf, außerdem wird das Plasma verringert. Es ist also zunächst eine relative Polyglobulie festzustellen. Erst nach 2 - 3 Tagen beginnt die Daueranpassung mit einer

	Meeres- höhe	Große Höhen
Granulozyten	75,0 %	40,9 %
Erythrozyten	20,0 %	55,6 %
Andere Zellen	5,0 %	3,5 %



Meeresspiegel



Große Höhen

Fig. 4 Graphische Darstellung des Verhältnisses der Erythropoese zur Granulopoese im Knochenmark in Meereshöhe und in großen Höhen (nach 14)

echten Steigerung der Erythropoese. Wenn diese Akklimation nicht gelingt, das heißt, die Kompensation ungenügend ist, so entsteht die Höhenkrankheit. Schwindel, Kopfschmerzen, Sehstörungen und Abgeschlagenheit, alles Symptome einer zu geringen Sauerstoffspannung im Blut, quälen den Patienten. In der modernen Luftfahrt wird dieser Gefahr mit Druckausgleichskabinen begegnet. Zur Vermeidung der Höhenkrankheit wird außerdem kochsalzarme Kost und azidotisch wirkendes Ammoniumsalz empfohlen (1). Die Abgabe von Sauerstoff ans Gewebe wird durch Azidose begünstigt.

2. Nicht hypoxämische Polyglobulien

Hormonal bedingte Polyglobulien

Auch durch Störung zentraler Regulationen können Polyglobulien verursacht werden. Inwieweit die neuerdings oft erwähnten Releasing-Faktoren daran beteiligt sind, kann aus der Literatur nicht ersehen werden.

Hier interessieren vor allem die Erkrankungen des Hypophysen- Nebennieren-Systems. Der Ausfall der beiden Hormondrüsen bewirkt eine Anämie (1, 2, 3). Durch ACTH, Corticosteron, Hydrocortison und Testosteron kann eine Steigerung der Erythropoese erzielt werden (4, 5, 6, 7). Damit erklären sich die Polyglobulien beim Cushing-Syndrom und bei maskulinisierenden Tumoren von Nebenniere und Ovar.

Auch bei Hyperthyreosen kommt es durch die erythropoetische Wirkung des Thyroxins zu geringgradiger Vermehrung der Erythrocyten, die aber klinisch keinerlei Bedeutung erlangt (9).

MOSSE (8) und andere Autoren (9, 10) beschreiben Polyglobulien, die bei hepatolienalen Erkrankungen oder bei Milztuberkulose auftreten. SINGER (10) glaubt, daß neben splenomegaler Cirrhose und Milztuberkulose vor allem hochgradige arterielle Zirkulationsstörungen, ausgelöst durch Arteriosklerose der a. lienalis, das Milzgewebe zerstören. Dadurch komme es neben einer Verringerung der inkretorischen Sekretion auch zum Verlust der Hemmwirkung auf das Knochenmark. Möglicherweise mag auch ein gestörter Blutabbau in der Milz für die Pathogenese der splenogenen Polyglobulien eine Rolle spielen. Die näheren Zusammenhänge sind noch nicht aufgeklärt. HEILMEYER scheint eine so einfache Deutung für die causalen Zusammenhänge fraglich (9).

Centrogene Polyglobulien

Auch Störungen im Zentralnervensystem können zu Polyglobulien führen. Interessante Untersuchungen scheinen dies zu bestätigen:

DENECKE und DOCKHORN (18) konnten nach Reizung des Zwischenhirns durch biparietale Diathermie des Schädels eine deutliche Vermehrung der Retikuloocyten feststellen. SCHULHOFF und MATTHIES (16) beobachteten nach Punktionen und Injektionen (physiologische Kochsalzlösung) in verschiedene Hirnteile bei Kaninchen eine Zunahme der Erythrocyten.

WESPI - WALDVOGEL (17) sahen starke Schwankungen der Erythrocytenzahlen nach Elektrokoagulation eines umschriebenen Gebietes im Hypothalamus bei Katzen. Hier interessieren aber vor allem die Fälle von Erythrocytenvermehrung bei Erkrankung des Zentralnervensystems. Eine besondere Bedeutung kommt dabei den Hirntumoren und speziell denen des Kleinhirns zu (1).

Als erster machte CARPENTER (2) 1943 die Beobachtung einer Beziehung zwischen Erythrocythämie und Kleinhirntumor, die seither in der Literatur öfters bestätigt wurde (3, 4, 5). Die Angaben der Autoren schwanken zwischen 5 und 20 % (9). Einen Beweis für den ursächlichen Zusammenhang liefert allein schon die Tatsache, daß sich bei einer Mehrzahl von Patienten nach der operativen Entfernung des Hirntumors die Blutwerte normalisierten (2, 4, 6, 3, 7).

Nach ihrer Histologie werden diese Tumoren in verschiedene Gruppen eingeteilt. Neben Hämangiomen, Hämangioblastomen trifft man auch auf Hämangioendotheliome, die die Angioreticulome mit einschließen (7). Maligne Entartungen sind nicht beobachtet worden. Bei Untersuchungen von 97 Kleinhirngefäßtumoren in der Mayo Klinik (7) stellten die Hämangioendotheliome den Hauptanteil der Geschwülste im Zusammenhang mit Polyglobulie (10 %). In einer Übersicht der anderen Autoren verteilen sich die Tumoren ungefähr gleichmäßig auf die obengenannten Gruppen. So mag der Gewebscharakter des Tumors für die Ätiologie der cerebralen Erythrocythämien von Bedeutung sein, da histologisch andersgeartete Kleinhirntumoren (wie Medulloblastome, Astrozytome) nach Durchsicht der Literatur nicht zu Polyglobulien führen (8) (7, 2, 3, 4, 5). Neben dieser Erklärung für die Ätiologie der cerebralen Polyglobulien werden noch weitere Möglichkeiten für die Pathogenese diskutiert. Einige Autoren glauben, daß ein Anwachsen des intraventrikulären Druckes sowohl ein etwa vorhandenes erythropoetisches Zentrum im Zwischenhirn wie auch das Zentrum des Wasserhaushaltes reizen könne (2, 10, 11).

Letzteres macht die Notwendigkeit einer Blutvolumenmessung klar verständlich, da diese Tumoren gleicherweise auch für eine relative Polyglobulie ursächlich in Frage kommen. Somit scheint nach Ansicht dieser Autoren weniger der histologische Aufbau, als vielmehr die anatomische Lage dieser Tumoren eine Rolle zu spielen, da dieselben Geschwülste in anderen Organen keine Vermehrung der roten Blutkörperchen hervorrufen (8). HOLMES und seine Mitarbeiter (12) sehen eine Ursache der Polyglobulie in einem langsamen Anwachsen des intracranialen Druckes durch den wachsenden Tumor, was zu einer Reizung entsprechender Zentren in der Medulla und so zu einer relativen Anoxie führe. Auch Zusammenhänge zwischen

Druckwirkung auf den Hypothalamus und gesteigerter Erythropoese sind des öfteren diskutiert worden (10).

Sehr interessant ist die Annahme, in der dem Tumor eine eigene erythropoetische Aktivität zugesprochen wird. Einmal wird eine aktive proliferative Erythropoese im Geschwulstgewebe selbst angenommen, ein andermal wird die Sekretion eines erythropoetisch wirksamen humoralen Stoffes aus den Kleinhirntumoren vermutet. Die erste Auffassung stützt sich auf die Untersuchungen von CRAMER und KIMSEY (4), die in der Gewebekultur eines Hämangioblastoms einige unreife rote Blutzellen fanden. Auch früher schon hatten ROUSSY-OBERLING (13) und v. LIEBEGOTT (14) in Hämangioblastomen Zellen gefunden, die denen aus der myeloischen Reihe ähnlich waren. Auch sie folgerten aus der Ähnlichkeit dieser Zellen mit denen in Blutbildungsstätten das Entstehen eines neuen Blutbildungsherdes in diesen Tumoren.

Die zweite Ansicht, nämlich das Vorhandensein eines erythropoetischen Stoffes, gewann man aus tierexperimentellen Untersuchungen (6). Zudem konnten WALDMANN und Mitarbeiter (15) in einer aus einem zystischen Hämangiom gewonnenen Flüssigkeit eine erythropoetische Substanz nachweisen.

All diese Angaben begründen den dringenden Verdacht eines ursächlichen Zusammenhangs zwischen Kleinhirntumor und Polyglobulie, und deshalb sollte bei einer Vermehrung der roten Blutzellen in der Differentialdiagnostischen Klärung stets an das mögliche Vorhandensein einer derartigen Geschwulst gedacht werden.

Renale Polyglobulie

Sowohl Nierenerkrankungen als auch bösartige Tumoren der Niere gehen in der Regel mit einer Anämie einher. Umso auffallender erscheinen daher die sich häufenden Beobachtungen über das Auftreten einer Polyglobulie bei Nierengeschwülsten.

Autoren		Untersuchte Fälle		Prozentuale Häufigkeit
KLIMPEL	(31)	unter 106 malignen Nierengeschwülsten	3 Polyglob.	2,8 %
THIEL	(18)	unter 161 malignen Nierengeschwülsten	1 Polyglob.	0,6 %
BERGER	(42)	unter 273 Hyper- nephromen	5 Polyglob.	1,8 %
CONLEY	(9)	unter 139 Hyper- nephromen	4 Polyglob.	2,9 %
LUTZEYER	(11)	unter 122 Nieren- geschwülsten	1 Polyglob.	0,8 %
Eigene Fälle		unter 100 Poly- cythämien	2 maligne NG	2,0 %
VIDEBAFK	(8)	unter 325 Poly- globulien	3 Hypernephrr.	1,4 %
LAWRENCE	(14)	unter 125 Polyglo- bulien	4 maligne NG	1,2 %
DAMON	(16)	unter 205 Poly- globulien	9 maligne NG	4,4 %

Tab. 2 Häufigkeitswerte der Polyglobulie bei Nierengeschwülsten, modifiziert nach 18

NG = Nierengeschwulst

BLISS (1) erwähnte 1906 erstmalig in seiner Arbeit über den Grundumsatz bei Polycythämia vera (er fand ihn in normalen Bereichen) beiläufig ein Hypernephrom, das mit einer Polyglobulie einherging. Wenige Jahre später beobachtete der Wiener Kliniker MEDVEI (2) 1934 das Zusammentreffen von Hypernephrom, Arthritis urica und Erythrämie vom Typ Vaquez, ohne jedoch daraus weitere Folgen zu ziehen. 1945 teilte FAIRLEY (3) zwei Fälle von Hypernephrom und gleichzeitiger Polyglobulie mit. Auf diese Einzelbeobachtungen folgten 1947 mehrere Berichte von FORSELL (4), der wohl als erster die pathogenetische Beziehung zwischen der polyglobulen Blutreaktion und

der Nierengeschwulst annahm da nach ihrer operativen Entfernung eine Normalisierung des Blutbefundes eintrat und sich 14 Monate später nach dem Auftreten eines Hypernephroms an der anderen Niere wiederum eine Polyglobulie einstellte. Seit dieser Zeit wird in laufender Folge über derartige Fälle berichtet (5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26). Die Häufigkeit wird dabei unterschiedlich angegeben (Tab. 2).

ENDERS und FRIEDERICI (22) stellten sämtliche bis 1963 in der Weltliteratur mitgeteilten Fälle von Polyglobulie bei Nierenerkrankungen zusammen. Sie konnten inclusive ihrer Selbstbeobachtungen 101 Fälle auffinden, wovon 87 Männer im Alter von 32 bis 81 Jahren und 18 Frauen im Alter von 14 bis 79 Jahren waren. Das Durchschnittsalter der Erkrankten lag um das 50. Lebensjahr. Bei allen Patienten waren die Erythrocytenwerte zum Teil sehr stark erhöht (bis zu 9 Mill.), der Hämoglobinspiegel wies Werte bis zu 130 % oder 20 g% auf. Die Leukocyten waren nur bei 18 Patienten vermehrt, die Thrombocyten lagen immer innerhalb der normalen Variationsgrenzen. Eine Milzvergrößerung konnte nur bei 8 Fällen festgestellt werden. Als Initial- und Leitsymptom trat meist eine Hämaturie (Makro- oder Mikrohämaturie) auf (bei 85 Fällen), was auch LUTZEYER und TEICHMANN (11) bestätigen. Fast alle Patienten klagten über Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Blutandrang zum Kopf sowie eine deutliche rote Verfärbung der Gesichtshaut. Bei 50 Kranken konnte die histologische Untersuchung des Tumors oder der Zyste nach der Nephrektomie durchgeführt werden, bei anderen 40 Patienten wurde die Diagnose durch Autopsie gesichert. Bei den 101 Fällen fand man 80 Hypernephrome, 3 Sarkome und 2 Hämangioblastome der Nieren, 11 multilokuläre Nierenzysten sowie 5 Hydronephrosen.

Was die Nomenklatur angeht, so bestehen einige Unsicherheiten, die auf uneinheitliche Auffassungen zurückgehen. In der angloamerikanischen Literatur wird sowohl für die idiopathische als auch für die symptomatische Erkrankung die Bezeichnung "Polycythemia" verwendet, dagegen wird im deutschen Sprachraum streng zwischen der reaktiv ausgelösten Polyglobulie und der echten Polycythämie unterschieden. Ein causaler Zusammenhang zwischen Polycythämia vera und bösartigen Nierentumoren wird allgemein bestritten, eine klare Begründung wird jedoch in der Literatur nicht angegeben. In der Münchener Klinik konnten wir unter 100 Patienten mit Polycythämia vera 2 histologisch nachgewiesene Nierentumoren (1 Nierenkarzinom und 1 Hypernephrom) entdecken. VIDEBAEK (8) fand unter 125 Polycythämikern nur eine Verbindung von Polycythämia vera und Nierentumor (Hypernephrom). LAWRENCE (27) stellte unter 172 lang

beobachteten Fällen nur drei mit Carzinom fest, darunter 1 Nierencarzinom. Er und VIDEBAEK glauben ebenso wie GROS (10) und GEHRMANN (26), daß es sich bei einem Zusammentreffen um ein zufälliges und höchst seltenes Ereignis handelt. Nachdem drei typische Merkmale der Polycythämia vera, nämlich Splenomegalie, Thrombocytose, Leukocytose fehlen, wird in dieser Arbeit mit FALKENHAHN (25) bei Kranken mit Polyglobulie und gleichzeitiger Nierenerkrankung die Bezeichnung "renale Polyglobulie" für urteilhaft gehalten, zumal im Gegensatz zur Polycythämia vera eine Resistenz Aderlassen und P^{32} gegenüber festzustellen ist (18).

Im Gegensatz dazu wird eine Beziehung zwischen Polyglobulie und Nierenerkrankung immer wahrscheinlicher. Die Wahrscheinlichkeit eines rein zufälligen Zusammentreffens von malignen Nierengeschwülsten mit Polyglobulie wurde von DONALD und LAWRENCE (28) aus den "Vital Statistics of the United States" berechnet. Sie beträgt 0,003 %, was bedeutet, daß unter 100.000 Polyglobulie-Patienten nur 3 Kranke wären, die gleichzeitig einen Nierentumor aufweisen würden. Nach anderen statistischen Angaben (28) liegen die Werte in Wirklichkeit viel höher, so daß die Annahme eines kausalen Zusammenhangs gewinnt.

Dies erfährt seine Bestätigung auch einerseits durch die Normalisierung der Blutwerte nach operativer Entfernung des Tumors (Hypernephrom, Carzinom oder Hämangiom) (4, 8, 11, 12, 13, 14), andererseits durch folgende neue Blutveränderungen auf Recidive oder Metastasen der Tumoren. Die Deutung der eigentlichen kausalen Zusammenhänge ist allerdings äußerst schwierig.

Als Leitsymptom für die renale Polyglobulie wurde oben die chronische Hämaturie angegeben. HOFF (29) meint nun, daß diese oft jahrelangen Blutungen, die einen chronischen Knochenmarkreiz darstellen, eine überschießende Reaktion der Erythropoese bedingen. GROS (10) und FORSELL (4) halten es aber wegen der sehr hohen Blutwerte für unwahrscheinlich, daß die Polyglobulie kompensatorisch bedingt erscheint. Außerdem hält die Vermehrung der Erythrocyten auch bei Blutungen anderer Genese nur solange an, bis die Normalisierung der Werte gewährleistet ist.

CHWALLA (30) nahm an, daß Knochenmetastasen eine Reizwirkung ausüben und eine Hyperplasie des erythropoetischen Systems inducieren. Diese Annahme dürfte in der Mehrzahl nicht zutreffen. Dagegen spricht vor allem, daß GROS (10) bei zahlreichen Kranken keine Knochenmetastasen fand und besonders die Rückbildung der Blutveränderungen nach Entfernung des Nierentumors, durch die in mehreren Fällen eine Dauerheilung erzielt wurde. Allerdings können Hirnmetastasen, z. B. von Bronchialcarzinomen, vor allem

in der Nähe des vierten Ventrikels zu einer dysregulatorischen Polyglobulie führen, was wohl auf eine Reizung oder Schädigung des Zwischenhirns zurückzuführen ist, das für die Regulation der Erythrozyten verantwortlich ist. Lungenmetastasen können das Auftreten einer Polyglobulie auch nicht genügend erklären. Eine ausgedehnte Metastasierung vermag wohl im Einzelfall eine Störung des Gasaustausches und eine Erniedrigung der O_2 -Spannung im Blut bedingen und so eine kompensatorische Polyglobulie auslösen. Bei den meisten der von THIEL (18) zitierten Fällen bestand aber die Polyglobulie schon, bevor die Metastasen einsetzten und außerdem war die Blutsauerstoffsättigung normal (18), so daß die Annahme eines reaktiven Geschehens nicht genügend gerechtfertigt erscheint.

Auch die Vermutung einer Polyglobulie bedingt durch arterio-venöse Kurzschlüsse innerhalb der Geschwülste ist abzulehnen, weil viele der beschriebenen Nierentumoren keine besondere Vaskularisation zeigten (12) und arteriovenöse Kurzschlüsse nur im Lungenkreislauf zu Polyglobulie führen (18). In Analogie zur Polyglobulie beim Cushing-Syndrom diskutierte KLIMPEL (31) die Möglichkeit eines Hypercortizismus als Ursache für die renalen Polyglobulien, zumal das Hypernephrom früher auf versprengte Nebennierenkeime zurückgeführt wurde (Grawitz-Tumor). FORSELL (4) glaubte, die Nierentumoren bedingen eine Überproduktion an Steroiden durch Druck auf die Nebennieren. Dieser Auffassung steht aber gegenüber, daß bisher klinisch keinerlei Hinweise auf einen Hyperkortizismus bei Patienten mit renaler Polyglobulie aufzufinden waren (20). In den letzten Jahren setzte sich bei allen Autoren immer mehr die Annahme durch, daß der Nierentumor oder die betroffene Niere befähigt sind, in verstärktem Maße einen die Erythropoese stimulierenden Faktor (nämlich das Erythropoetin) zu bilden oder zu aktivieren (32). HEWLETT (33) und seine Mitarbeiter konnten durch ihren Versuch an Ratten im Hypernephromgewebe hohe Werte eines erythrocytenstimulierenden Faktors nachweisen. JAKOBSON (34) fand bei Ratten und Mäusen, daß nach beidseitiger Nephrektomie die Tiere die Fähigkeit verloren hatten, auf einen adäquaten Reiz hin (Aderlaß) die Erythropoese zu steigern, während bei nur einseitiger Nephrektomie dieser Effekt erhalten blieb. Diese grundlegenden Versuche wurden noch durch weitere Arbeiten an Hunden von VAN LEESEN (35) und NAETS (36) bestätigt. Unwiderrprochen bleiben diese Experimente nicht. So konnte MIRAND (37) feststellen, daß bei bilateral nephrektomierten Tieren Aderlaß und Kobalchlorid keine Steigerung der Erythropoese hervorriefen, die Hypoxie (nach Exposition in eine Unterdruckkammer) aber diesen Effekt auslöste. Mit OSNES (38) forderte er neben der Niere einen zweiten Ort der Erythropoetinbildung, den sie in der Leber vermuteten. CONLEY (9) injizierte 15 ml

Plasma/kg Körpergewicht von einem Patienten mit renaler Polyglobulie, aber er konnte keinen Anstieg der Erythrocyten bei der Versuchsperson sehen. Wahrscheinlich war die einmalige Injektion der im Plasma verdünnten erythropoetischen Substanz nicht ausreichend.

Die im Tierversuch gewonnenen Erkenntnisse erfahren auch in der Klinik ihre Bestätigung. NIXON (19) und GURNEY (39) berichten, daß sie bei Zysten-nieren in der Zystenflüssigkeit und in der Umgebung einen hohen Gehalt an Erythropoetin finden konnten. JONES (7) und Mitarbeiter stellten bei ihren Patienten mit Nierentumoren einen 8fach bzw. 24fach erhöhten Plasma-erythropoetinspiegel fest, der sich nach der Nephrektomie wieder völlig normalisierte. Die genaue Lokalisation einer eventuellen Erythropoetinbildung in der Niere ist umstritten. KUROTOWSKA (40) verlegt sie in das Gefäßendothel vor allem der Nierengefäße, BIALESTOCK (41) in die Henle-schen Schleifen und OSNES (28) in die juxtaglomerulären Zellen der Niere. Letzterer fand bei gesunden Ratten Granula in den juxtaglomerulären Zellen der Niere. Nachdem bei diesen Versuchstieren durch künstlich gesetzte Blutungen eine Anämie erzeugt worden war, verminderte sich sowohl die Anzahl, als auch die Größe dieser Granula. Der Autor schließt daraus, daß zum Ausgleich der Anämie eine größere Menge Erythropoetin benötigt werde und daß dieser zusätzliche Bedarf an Erythropoetin zum Verschwinden der Granula führe. Als Schlußfolgerung dieser Beobachtung vermutet er die Erythropoetinbildung in den juxtaglomerulären Zellen.

Eine verminderte Bildung und Abgabe des diskutierten Erythropoetins erscheint bei schwerer Niereninsuffizienz mit Einschränkung des funktionstüchtigen Parenchyms wie andererseits auch eine vermehrte Produktion im Gewebe von Nierentumoren durchaus verständlich. Schwierigkeiten aber bereitet die Interpretation bei Hydronephrosen und Nierenzysten, die in Verbindung mit Polyglobulien auftreten. Nachdem in einigen Fällen durch operative Entfernung eine Normalisierung der Blutwerte erreicht wurde, muß man annehmen, daß in der veränderten Niere trotz Rarefizierung des Parenchyms eine vermehrte Bildung eines die Erythrocyten stimulierenden Faktors statt findet. FRIEND (23) machte dafür einen ansteigenden intrarenalen Gewebsdruck verantwortlich mit folgender Hypoxie bzw. Anoxie. Doch sind noch weitere Untersuchungen zur Aufklärung des wahren Sachverhaltes erforderlich.

In den vorstehenden Ausführungen wird die mögliche pathogenetische Bedeutung einer hormonähnlichen Substanz, des Erythropoetins, für das Zusammentreffen von Nierenkrankheit oder Nierentumor mit Polyglobulie diskutiert. Die näheren Zusammenhänge jedoch bedürfen noch ihrer Zeit bis zur Klärung. Auf

jeden Fall sollten bei ätiologisch unklaren Polyglobulien die Niere und die ableitenden Harnwege untersucht werden. Zuweilen kann ein Hypernephrom, das stumm verläuft, eine Zystenniere, eine Hydronephrose oder ein maligner Tumor zugrunde liegen. Die Blutsenkung kann in diesen Fällen durch die Polyglobulie verschleiert sein.

Kurze Übersicht über die typischen klinischen Befunde der symptomatischen Polyglobulien, mit besonderer Betonung auf differentialdiagnostisch wichtige Gesichtspunkte

Bei den sekundären Polyglobulien sind die Erythrocyten reaktiv vermehrt, das Blutvolumen ist erhöht (1). Daraus resultiert ein bläulich-livides Haut- und Schleimhautcolorit. Ein charakteristischer Befund, speziell für die hypoxämischen Polyglobulien, ist die verminderte O_2 -Spannung des Blutes (2, 4). Durch 50 %ige O_2 -Inhalation kann eine Normalisierung der Blutwerte erreicht werden (3), ebenso wird der Eiseneinbau in die Erythrocyten, der erhöht ist, wieder zur Norm vermindert (3). Die Lebensdauer der Erythrocyten ist normal (5), ihr Durchmesser normal oder leicht makrocytär (3). Die Leukozyten und die Thrombocyten sind nicht vermehrt (2). Die alkalische Leukozytenphosphatase bewegt sich in den durchschnittlichen Variationsgrenzen (6). Der Serumharnsäurespiegel liegt innerhalb der Norm. Splenomegalie bzw. eine Metaplasie der Milz fehlen (4).

IV. Die Polycythämia vera

1. Definition

Die Polycythämia vera wird von den meisten Hämatologen den myeloproliferativen Krankheiten zugerechnet, zu denen auch die chronische myeloische Leukämie, die erythrämischen Myelosen und die megakaryozytären Myelosen gehören. Das Kennzeichen dieser Krankheitsgruppe ist eine allgemeine Hyperproduktion aller Knochenmarksanteile, aber das gegenwärtige klinische Bild wird durch das Vorherrschen eines Blutelementes bestimmt. Bei der Polycythämia vera ist es die abnorme Vermehrung der roten Blutkörperchen mit dem daraus resultierenden Anwachsen des Blutvolumens und der Viskosität, die die charakteristischen Grundmerkmale der Krankheit bedingt, wobei natürlich die gleichzeitige Thrombo- und Leukocytose ebenso eine Rolle spielen für das gesamte Krankheitsbild. Wie schon erwähnt, gibt es eine größere Anzahl von Krankheiten, die eine Vermehrung der Erythrocyten hervorrufen, aber nur bei der Polycythämia vera ist diese ein Ergebnis einer Knochenmarkserkrankung.

2. Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie der Polycythämia vera ist unbekannt. Trotzdem wurden zahlreiche Spekulationen und Hypothesen aufgestellt, seit OSLER und VAQUEZ das Krankheitsbild zum ersten Mal beschrieben. Wegen des hyperaktiven Knochenmarks, der Polychromasie und wegen der kernhaltigen Erythrocyten im peripheren Blut wird allgemein angenommen, daß das Anwachsen der roten Blutkörperchenzahl nicht auf eine Verlängerung ihrer Lebenszeit zurückzuführen ist, sondern auf eine Überproduktion im roten Knochenmark. Bestärkt wird diese Meinung durch die Versuche von LONDON und seinen Mitarbeitern (1). Sie zeigten, als sie mit N^{15} -markiertem Glycin die Hämoglobinsynthese erforschten, daß sich die Lebensdauer der Erythrocyten bei Polycythämikern in normalen Grenzen bewegt (Fig. 5). Sie stellten aber eine um das 2 1/2-fache gesteigerte Erythrocytenproduktion fest. Unterstützt wurden sie von ELWOOD und WARDENER (2), die mit ihrer Agglutinationstechnik eine normale Lebenszeit der Erythrocyten beobachteten, die von Patienten mit Polycythämia vera auf Gesunde übertragen wurde. BERLIN und LAWRENCE (3) zeigten im Gegensatz dazu mit derselben Untersuchungsmethode, daß bei der Polycythämia vera neben den Erythrocyten mit normaler Lebensdauer eine zweite Population mit verkürzter Lebensdauer existiert (Fig. 5).

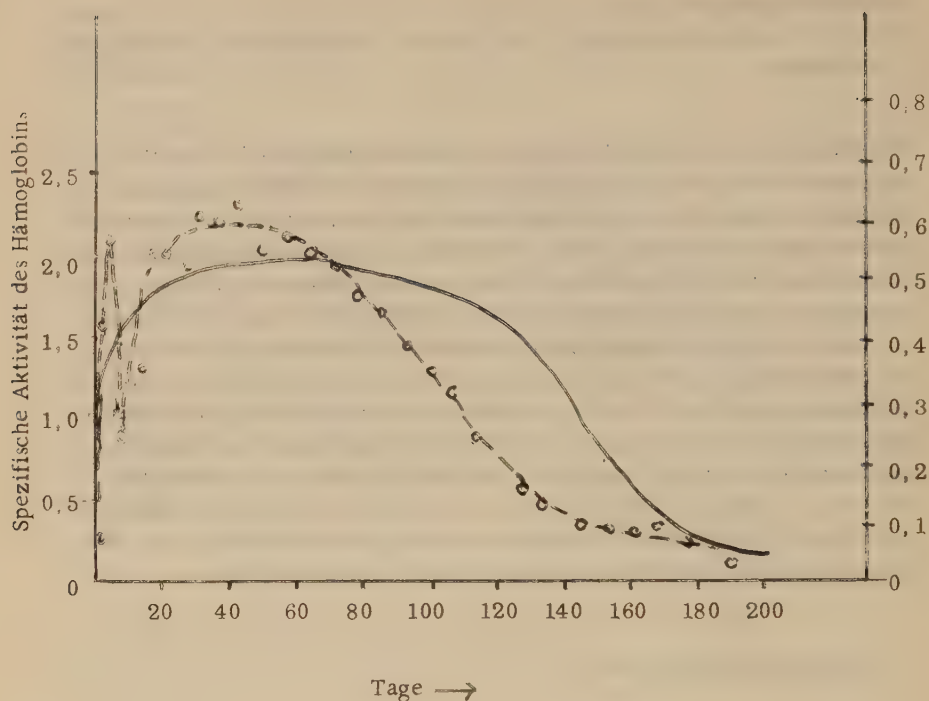


Fig. 5 In der Figur sind die Versuche von SHERNIN und RITTENBERG (nach 1) mit Markierung durch N^{15} -Glycin (—) angeführt, welche eine mittlere Lebensdauer von 130 Tagen ergeben. LAWRENCE und BERLIN (3) fanden mit der gleichen Methode eine zweigipflige Kurve (---) und schlossen daraus, daß neben Erythrocyten mit normaler Lebensdauer pathologisch kurzlebige Formen vorkommen, welche den erhöhten Eisenumsatz zu klären geeignet wären.

Wie auch immer die gegensätzlichen experimentellen Funde ausgelegt werden, alle Autoren stimmen darin überein, daß die Erythrocyten nicht auf eine längere Überlebenszeit der roten Zellen, sondern auf eine Überproduktion des Knochenmarks zurückzuführen sei. Die Ursache dieser Überproduktion ist unbekannt.

Schon lange Zeit weiß man, daß Hypoxie bzw. Anoxie grundsätzlich ein Stimulans für eine Erythrocytose ist (4) und so wundert es nicht, daß zuweilen die Ursachen der Polycythämia vera in einer Anoxie des Knochenmarks gehen wurden (5). Gegen diese Theorie sprechen aber die Klinik und experimentelle Befunde. SCHWARTZ und STATS (6) fanden eine normale O_2 -Sättigung des Knochenmarks. Gegen eine Bedeutung der Hypoxie für die Pathogenese sprechen auch die Versuche von LAWRENCE und Mitarbeitern (7), die nach Inhalation von 50 %igem Sauerstoff zwar bei symptomatischen Polyglobulien, nicht aber bei der Polycythämia vera ein Sinken des erhöhten Eisenumsatzes feststellten. Ebenso kann die Anoxiehypothese nicht das Ansteigen der Leucocyten und Thrombocyten erklären, das zum Bilde fast jeder Polycythämia vera gehört.

Hierzu gibt es einen ausgezeichneten Versuch von STOHLMAN, RACH und ROSE (8), in dem sie zeigten, daß ein anoxisches Knochenmark weniger Zellen produziert als eines mit normaler O_2 -Sättigung. Sie fanden bei einem Patienten mit offenem ductus arteriosus im Sternummark, das von O_2 -reichem Blut versorgt wurde, eine Hyperaktivität des Marks, während das Mark in der Darmbeinschäufel, das von O_2 -armem Blut durchflossen wurde, eine herabgesetzte Aktivität anwies. Auch ROSIN und RACHMILF WITZ (9) stellten in ihren Knochenmarkskulturen fest, daß ein hoher O_2 -Gehalt die Proliteration der Zellen begünstigte, während aus einer zu niedrigen O_2 -Spannung eine verminderte Aktivität der Mitose resultierte. In neuerer Zeit wird, nachdem verschiedentlich in der Literatur auf das Erythropoetin als ein die Erythropoese regulierender Faktor hingewiesen wurde, die Hypothese aufgestellt, daß diese Substanz die Ursache der Polycythämia vera sei. CONTOPOULOS und Mitarbeiter (10) fanden bei 9 von 12 hypophysektomierten Ratten, denen sie Blut von Patienten mit Polycythämia vera injiziert hatten, ein signifikantes Ansteigen der Erythrocytenzahlen und des Hämoglobins. Diese Ergebnisse wurden bestätigt durch LINMAN und BETHEL (11), die Plasmaextrakte von Polycythämikern gesunden Ratten injizierten und ein rapides Ansteigen der roten Blutkörperchen und eine ähnliche Antwort der Retikuloocyten feststellten. Bei der Untersuchung des Knochenmarks der Ratten waren zwar die reiferen Zellen vermehrt, die jüngeren Zellen zeigten aber keine Vermehrungstendenz. Die Verfasser vermuten deshalb im Plasma von Polycythämikern eine Substanz, die die Zellteilung der schon existierenden Vorläufer der Erythrocyten stimuliert und daraus resultierten dann Retikuloocyten mit verkürzter Lebenszeit. Diese Folgerung deckt sich mit den oben erwähnten Untersuchungen von BERLIN und LAWRENCE (3), die von zwei Populationen mit verschiedener Lebensdauer sprechen. LINMAN und BETHELL wie an-

allerdings auch darauf hin, daß dieser erythropoetische Faktor nicht die Vermehrung der Leukocyten und Thrombocyten erklären kann. Einige Autoren führten die Überproduktion von Zellen bei der Polycythämia vera auf eine überschießende Vermehrung des Castle - Fermentes zurück, zu - mal häufig Magenerkrankungen wie Gastritis und Ulcera bei der Polycythämia vera auftreten (12, 13). Sie gingen dabei von der Annahme aus, daß die Überproduktion der Erythropoese ein Spiegelbild der Unterproduktion bei der perniziösen Anämie sei. Um diese Hypothese zu klären, wurden Bestrah - lungen, Ausheberungen und Teilresektionen des Magens vorgenommen (14, 15, 16). Der experimentelle Beweis für die Bedeutung des Intrinsic-Faktors unter Überschuß von Vitamin B₁₂ für die Entwicklung einer Polycythämia vera ist bisher noch nicht gelungen (17, 18). FLEISCHHACKER (19) und KLIMA sahen eine Polycythämie 7 Jahre nach einer Magenresektion auftreten, HEILMEYER (20) beobachtete einen Patienten mit histaminrefraktärer Anaci - dität und einer ausgeprägten Polycythämia vera.

MINOT und MURPHY (21), KOESSLER und MAURER (22) berichten über einen Anstieg der Erythrocyten über die Normalgrenze nach Behandlung einer Anämie mit Leberextrakten. BAIKIE (23) beobachtete einen Fall von perniziöser Anämie, aus der sich nach Behandlung mit Vitamin B₁₂ eine Polycythämie mit Leuco- und Thrombocytose entwickelte. WELLINGTON und WITHCOMB (24) sahen einen ähnlichen Fall. DELAMORE (25) vermutet, daß vielleicht das im Vitamin B₁₂ enthaltene Cobalt auf jeden Fall unge - nügend ist, eine Polycythämia vera hervorzurufen. Bei allen diesen Fällen soll es sich nach den Feststellungen von ELLMANN und BOWDLER (28) um eine äußerst seltene und milde Verlaufsform einer nicht progressiven Erythro - cytose handeln und die Autoren behaupten, daß normalerweise Vitamin B₁₂ und Leberextrakte nicht zur Erhöhung der Blutwerte über das physiologische Normalmaß hinaus führen.

Manche Autoren sehen in einer Störung des Hypophysen-Hypothalamus. Systems eine Ursache für die Polycythämia vera (29). Nach HITTMAYER (31) regelt dieses System die Hämpoese. Tatsächlich läßt sich bei Mäusen und Ratten nach Entfernung der Hypophyse eine Anämie erzeugen (32). Sie kann nur durch Gabe von Hypophysenpräparaten (33), nicht aber durch Extrakte aus anderen Hormondrüsen zur Remission gebracht werden (34). SIMPSON und VAN DYKE (35) konnten auch bei gesunden Tieren mit Extrakten aus Schafs - hypophyse eine Vermehrung der Erythrocyten erreichen. Von BORSOOK und

Mitarbeitern (36) wurde im Blut eine humorale Substanz gefunden, die die Hämopoese stimuliert. Ob diese Substanz dem Erythropoetin gleich oder ähnlich ist, kann nicht angegeben werden.

Die Auffassung, daß die Polycythämia vera ein Neoplasma sei, hat neuerdings durch Arbeiten von WASSERMANN (39), TISCHENDORF (40), SCHWARTZ (41), VALENTINE (42) und PELLER (43) eine beträchtliche Unterstützung erhalten. Sie basiert hauptsächlich auf der Verbindung dieser Krankheit mit der chronischen myeloischen Leukämie und anderen myeloproliferativen Erkrankungen. Dies ist jedoch ein reiner Indicienbeweis, weil die Beziehung zur Leukämie noch nicht endgültig feststeht und auch die myeloproliferativen Erkrankungen noch nicht klar als Neoplasmen klassifiziert wurden. DAMESHEK (37) betrachtet die Polycythämia vera als ein relativ benignes Neoplasma - als Neoplasma wegen der ziellosen, generalisierten Proliferation des Knochenmarks und als relativ benigne wegen der ziemlich langen Verlaufszeit dieser Krankheit.

Die Vielzahl der hier angeführten Hypothesen und Spekulationen - es kommen noch Untersuchungen über rassische und familiäre Faktoren dazu, die im nachfolgenden Kapitel näher behandelt werden - zeigt deutlich, daß die Klärung der Ätiologie und Pathogenese der Polycythämia vera noch weit in den Anfängen steht. Bis auf einige, wenige Indicien steht die Lösung dieser Frage noch offen.

3. Häufigkeit der Polycythämia vera

Ihre Verteilung nach Alter, Geschlecht und Rasse

Die Polycythämia vera gehört zu den relativ seltenen Krankheiten, tritt aber doch öfter auf als allgemein geglaubt wird. FUCHTNER (1) fand in seinem Krankengut von 1899 - 1924 einen Anteil von 0,06 %, SCHOEN und DOERING (2) beobachteten in Göttingen 0,108 %. MODAN (3) sonderte im Stadtbezirk von Baltimore in einem Zeitraum von 10 Jahren 73 Patienten mit Polycythämia vera aus. Das entspricht pro Jahr bei 1,488 Millionen Einwohnern einem Neubefall von 5 Kranken/Mill. In der Münchener Klinik (4) erschienen in der Zeit von 1956 - 1966 100 Patienten mit Polycythämia vera. Leider kann diese Zahl nicht als Repräsentativquote für die Häufigkeit herangezogen werden, weil viele Krankenhäuser, in denen eine Radiophosphorbehandlung nicht möglich ist, ihre Kranken nach München überweisen.

Einige Fälle familiärer Häufung von Polycythämie werden in der Literatur berichtet. So fanden SPORADO und FORKNER (5) bei ihren Nachforschungen bis 1933 6 Fälle von familiärer Polycythämie. Sie beschrieben auch eine Familie, in der 7 von 10 Mitgliedern eine Polycythämie hatten, 4 mit und

3 ohne Splenomegalie. NADLER und COHN (6) berichten von einer anderen Familie, in welcher 4 von 11 Kindern eine Polycythämie hatten. LAWRENCE (13) sah in einer Familie unter 3 Geschwistern 2 Fälle von Polycythämie und 1 Fall von Leukämie. In der nächsten Generation tauchte erneut 1 Fall von Polycythämie auf. In einer anderen von LAWRENCE beobachteten Familie hatten Vater und Sohn eine Polycythämie. Ebenso wie SPORADO und FORKNER sind auf Grund des Verlaufes und der Symptome alle übrigen Autoren der Meinung, daß es sich bei dem familiären Typ der Polycythämie nicht um eine echte Polycythämia rubra handelt und sie schlugen wegen des andersartigen Symptomenbildes als neue Bezeichnung "benigne familiäre Polycythämie" vor.

Die Verteilung der Polycythamia vera auf die einzelnen Altersstufen zeigt nachfolgende Tabelle (Tab. 3).

Altersstufen	Fälle		Gesamtzahl	
	männlich	weiblich	männl. /weibl.	
10				
10 - 19				
20 - 29	1		1	
30 - 39	3		3	
40 - 49	16	12	28	
50 - 59	15	12	27	
60 - 69	19	13	32	
70 +	4	5	9	
Gesamtzahl	58	42	100	

Tab. 3 Verteilung der Polycythämia vera auf die einzelnen Altersstufen an unserer Münchener Klinik

Unser jüngster Patient war 24 Jahre, unser ältester 80 Jahre alt. Das Durchschnittsalter der Männer betrug 54,9 Jahre, das der Frauen 56,7 (Gesamtdurchschnitt 55,8 Jahre). Diese Ergebnisse sind den Berechnungen anderer Autoren sehr ähnlich und bestätigen die Behauptung, daß die Polycythämia vera eine Krankheit der mittleren Altersstufen ist. Unsere Tabelle zeigt natürlich nur das Alter auf, in dem der Prozeß zum ersten Mal erkannt wurde, nicht aber das des wirklichen Krankheitsbeginnes. Es wird allgemein angenommen, daß die Polycythämia vera ein gewisses Entwicklungsstadium hat, in welchem sie keine Symptome zeigt oder nur zu schwache, um eine

Diagnose zu stellen. So suchten viele Patienten erst spät einen Arzt auf und die Krankheit bleibt somit lange Zeit unentdeckt. Obwohl als Höchstdauer dieses Vorstadiums eine Frist von fünf Jahren angegeben wird (15), können jedoch noch keine genaueren Angaben gemacht werden. Eine Durchsicht unserer Krankenblätter belehrt uns, daß bei den meisten Patienten schon viele Hauptsymptome längere Zeit vor der Diagnosestellung vorhanden waren. 30 Patienten zeigten schon 3 Jahre früher deutliche Krankheitszeichen (Cyanose, Schwindel, Kopfschmerzen, Ohnmacht, Leistungsminderung), 12 Patienten davon sogar schon mehr als 5 Jahre vorher.

Tabelle 4 zeigt die Verteilung der Polycythämia vera auf die beiden Geschlechter, wie sie von den einzelnen Autoren gefunden wurde. Verschiedentlich wurde ein Verhältnis Mann zu Frau von $1,7 - 2 : 1$, öfters jedoch ein Quotient von $1,3 - 1,5 : 1$ festgestellt. SZUR (7) und MODAN (3) fanden nur ein Verhältnis von $1 : 1$. In unsere Klinik kamen in den Jahren von 1956 - 1966 58 männliche und 42 weibliche Patienten, was einem Verhältnis $1,38 : 1$ entspricht. So kann man wohl von einem etwas häufigeren Befall der Männer sprechen.

Der unterschiedliche Befall verschiedener Rassen und Volksgruppen wird häufig diskutiert. Allgemein wurde angenommen, daß die Juden häufiger, die Neger seltener befallen seien. Diesbezügliche Beweise lassen jedoch viel zu wünschen übrig.

TÜRK (8) fand 1904 in Wien unter 7 Patienten mit Polycythämia vera 5 Juden, LUCAS (9) suchte alle Polycythämiefälle bis zum Jahre 1912 zusammen und entdeckte unter den 123 Patienten 11 Juden. REZNIKOFF (10) und Mitarbeiter berichten sogar bei Untersuchungen in sechs Krankenhäusern über 64 Juden unter 134 Patienten, was $47,8\%$ entspricht. Jedoch war der Bevölkerungsquerschnitt der Kliniken, aus denen diese Patienten kamen, nicht repräsentativ für den Bevölkerungsquerschnitt des ganzen Hospitalkomplexes, zudem war er in drei Kliniken nur geschätzt worden (3).

DAMON und HOLUB (11) suchten als Vergleichskomponente das Verhältnis Jude : Nichtjude der Patienten, die zu Bluttransfusionen eingeliefert wurden. 33% der weißen Bevölkerung waren Juden im Vergleich zu $16,6\%$ der Transfusionsgruppe. Daß diese Beweisführung auch ihre Fehlerquellen hat, braucht nicht weiter erläutert zu werden. MODAN (3) stellt in seiner Arbeit eine verwirrend große Häufigkeit der Polycythämia vera unter den Juden fest. Wenn auch sein Krankengut relativ gering ist, so unterstützt er doch die früheren Beobachtungen, obwohl in den letzten Jahren eine Tendenz für eine bessere gesundheitliche Fürsorge bei den Juden zu verzeichnen ist. Im Gegensatz dazu fand VIDEBAEK (12) 1950 in Dänemark keinen Juden unter seinen 125 Patienten, und LAWRENCE (13) meint, daß "no preponderance

of any particular nationality or geographic or religious group" bestehe.
 WASI und BLOCH (14) sahen die Weltliteratur nach Negern mit Polcythämia

Autoren	Anzahl der Pat.			Verhältnis	
		männl.	weibl.	männl.	: weibl.
CALABRESI	100	64	36	1,8	: 1
CHIEVITZ	250	152	98	1,6	: 1
DAMON	197	132	65	2,0	: 1
DJALDETTI	44	29	15	1,9	: 1
ERF	40	20	20	1,0	: 1
FAUVERT	200	119	81	1,5	: 1
FAUNTAIN	47	19	28	0,7	: 1
HERMANSKI	130	73	57	1,3	: 1
LAWRENCE	159	91	68	1,3	: 1
LUCAS	140	89	51	1,7	: 1
MODAN	512	295	217	1,4	: 1
ROBINSON	58	30	28	1,1	: 1
REVOL	62	35	27	1,3	: 1
STECHEER	130	78	52	1,5	: 1
STROEBEL	199	121	78	1,6	: 1
SZUR	90	44	46	1,0	: 1
TUBIANA	310	181	129	1,4	: 1
VIDEBAEK	125	74	51	1,5	: 1
WASSERMANN	272	176	96	1,8	: 1
Eigene Fälle	100	58	42	1,4	: 1
Gesamt- zahlen	3 165	1880	1285	1,4	: 1

Tab. 4 Verteilung der Polycythämia vera auf die Geschlechter.
 Autorenübersicht mod. nach (3)

vera durch und fanden inclusive eines selbst beobachteten Falles 11 schwarze Patienten. HOLUB und DAMON (11) sahen 3 % Neger mit Polycythämia vera in ihrer Gruppe im Vergleich zu 16 % der Transfusionsgruppe. Auch MODAN (3) beobachtete nur 3 % Neger, obwohl der schwarze Anteil an der Bevölkerung von Baltimore über 35 % ausmacht. Er meint aber, damit sei nichts bewiesen, da die Gesundheitsfürsorge für Neger noch lange nicht ausreichend sei, so daß viele Fälle von Polycythämia vera gar nicht entdeckt würden. Unverständlich ist seine weitere Erklärung, es sei denkbar, daß die

normale Erythrocytenzahl bei Schwarzen niedriger sei und somit ein viel höherer Spiegel erreicht sein muß, um bei Negern das typische Krankheitsbild aufzuzeigen.

Ein anderer Hauptgrund für die geringen in der Literatur berichteten Fälle wäre, daß von Hämatologen in Reihenuntersuchungen hauptsächlich ausgesuchte Privatpatienten einbezogen würden.

4. Verlauf der Polycythämia vera

Lebenserwartung, Prognose, Todesursachen

Die Polycythämia vera ist eine chronisch verlaufende Krankheit (1). Sie bleibt lange Zeit gutartig, ist aber nicht heilbar. Es besteht eine Neigung zur Progredienz. Die Verlaufsdauer variiert. VIDEBAEK (2) beobachtete Patienten, die mit Aderlaß, Chemotherapeutika und Röntgenbestrahlung behandelt wurden, über 20 Jahre hindurch und ermittelte eine durchschnittliche Krankheitsdauer von ca. 7 Jahren. TINNEY und Mitarbeiter (3) stellten fest, daß aus ihrem Krankengut von 136 Patienten 36 mehr als 5 Jahre lebten.

LAWRENCE (4) und CALABRESI (5) gaben von ihren Kranken eine Überlebensdauer von durchschnittlich 13,3 bzw. 11 Jahren an (Fig. 6).

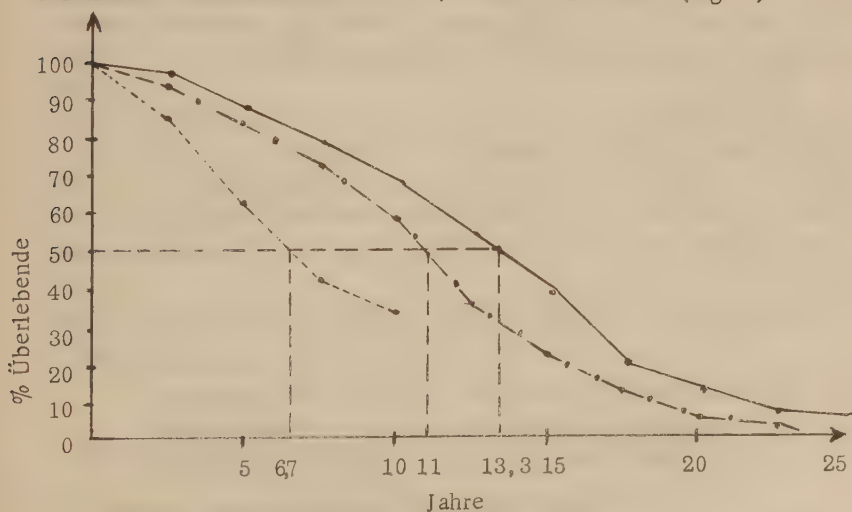


Fig. 6 Diagramm über die Überlebenszeit bei Polycythämia vera, behandelt mit P^{32} und mit anderen Methoden (nach 5)

— LAWRENCE } mit P^{32}
 - - - CALABRESI }
 - - - VIDEBAEK andere Therapie

Die Diskrepanz zu den Werten der erstgenannten Autoren erklären sie mit der Einführung der P^{32} -Behandlung. Sie beeinflußt nach den Angaben der meisten Autoren (4, 5, 19) ganz wesentlich die Lebenserwartung der Polycythämiker im positiven Sinne, nur MODAN (6, 7) und HALMAN (8) stellen in jüngster Zeit einschränkend fest, daß nach Richtigstellung einiger Faktoren in der statistischen Auswertung nur ganz minimale Unterschiede in der Überlebenszeit zwischen P^{32} und andersweitig behandelten Patienten bestehen (Fig. 7).

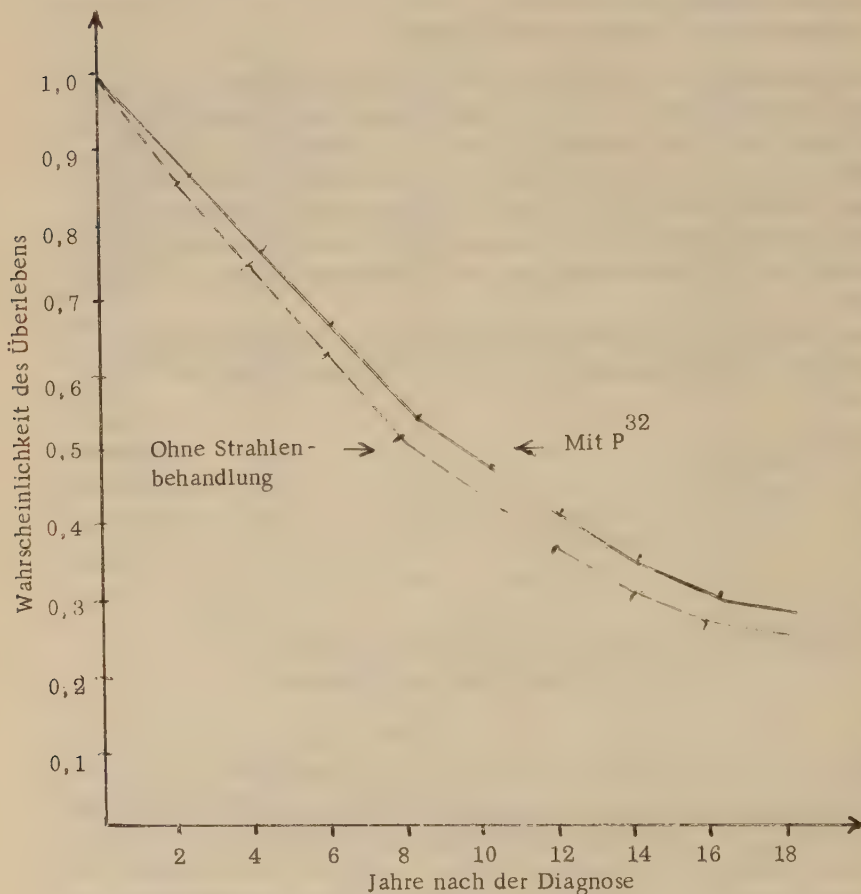


Fig. 7 Diagramm über die Wahrscheinlichkeit des Überlebens bei Patienten mit Polycythämia vera, behandelt mit P^{32} und konservativen Methoden nach Berücksichtigung einiger statistischer Mängel früherer Autoren (nach 6)

Unter anderem führten sie als Begründung folgende Fehler in der statistischen Auswertung der Fig. 7 an (6):

P^{32} wurde erst Ende der 30er Jahre eingeführt und gewann seine weite Anerkennung erst in der Mitte oder am Ende der 40er Jahre. Kein Patient der in der Kurve von Fig. 7 aufgezeigten Gruppe, dessen Krankheit vor 1943 diagnostiziert wurde, erhielt P^{32} noch im Jahr der Diagnose. Um in die mit P^{32} behandelte Gruppe aufgenommen zu werden, mußte der Patient bis zum Jahr, in dem die P^{32} -Behandlung begann, überleben. Das heißt aber, wenn der Patient früher starb, dann wurde er nicht der mit Radiophosphor behandelten Gruppe zugezählt. Damit bedeutet nicht nur der Einschluß der Patienten, die bis zur Einführung des Radiophosphors überlebten, eine Überschätzung der Überlebenszeit der mit P^{32} Behandelten, sondern es ist zudem noch eine Unterschätzung der Überlebenszeit der andersweitig behandelten Gruppe, weil Patienten, die eine gewisse Zeit ohne Radiophosphor überlebten und zu einem späteren Zeitpunkt mit P^{32} behandelt wurden, zur Gruppe der mit P^{32} Behandelten gerechnet wurden.

Nachdem sich unser Krankengut nur aus Patienten zusammensetzt, die in den vergangenen 10 Jahren in die Münchener Klinik kamen, so ist es nicht möglich, genauere Angaben über Krankheitsdauer und Überlebenszeit zu machen. Aber wir konnten sehr wohl einige Patienten finden, die bis zum jetzigen Zeitpunkt 4 bis 6 Jahre, manche sogar 8 bis 10 Jahre lang, unterbrochen von Rückfällen, ziemlich beschwerdefrei ihrem Berufe nachgehen können.

Wenn man die normale Lebenserwartung heute mit 68 Jahren (9) ansetzt, so steht diese bei Patienten mit Polycythämia vera, die gewöhnlich um das 55. Lebensjahr einsetzt, bei einer Krankheitsdauer von 13,3 Jahren (4) der Lebenserwartung Gesunder in keiner Weise nach. Die Prognose dürfte damit ähnlich wie bei Diabetes mellitus und perniziöser Anämie liegen (10, 4).

Der Verlauf der Krankheit gliedert sich nach ERF (11) in 3 Stadien:

1. Prodromalphase:

Sie verläuft ohne Symptome und völlig beschwerdefrei. Ihre Diagnose dankt sie einem Zufallsbefund. DAMESHEK (12) begrenzt ihren zeitlichen Ablauf auf über 5 Jahre.

2. Phase der ausgeprägten Polycythämie (Erythrämie) (11).

In ihr entwickeln sich die charakteristischen Symptome und diese führen den Patienten meist zum Arzt. Zu diesem Zeitpunkt wird also bei den meisten Kranken die Diagnose gestellt. Ebenso treten in diesem Stadium die gefürchteten Komplikationen auf.

die für ca. 33 % der Patienten den Tod bedeuten. Mit einer rechtzeitig einsetzenden Behandlung kann aber meist eine Verlängerung der Überlebenszeit erreicht werden, so daß unter Anwendung der modernen P^{32} -Therapie viel mehr Patienten in die dritte Phase der Krankheit gelangen.

Die beiden besprochenen Phasen werden als primär maligne Stadien bezeichnet und nach Ansicht von STOBBE und RICHTER (14) können sie sich über 20 Jahre erstrecken.

3. Terminalphase (11)

Sie trägt im wesentlichen die Züge neoplastischer Umwandlung. Rund ein Drittel der Patienten erreicht dieses Krankheitsstadium. Davon sterben 33 % an Leucosen, weitere 30 % an degenerativen Prozessen (Osteomyelosklerose, aplastischer Anämie, multiplen Myelomen usw.) und Infekten. Ein ausführlicher Bericht über die Beziehungen der Polycythämie zu Leucämie, Anämie und Osteomyelosklerose folgt anschließend.

Krankheitsablauf bei Polycythämia vera		
1. Prodromalphase	frei von Symptomen	
2. Phase der Erythrämie	33 % † an Thrombosen	Behandlungsindikation mit P^{32}
3. Terminalphase	33 % † an Leucosen 33 % † an Osteomyelosklerose, aplast. Anämie, multiple Myelome u. a.	

Tab. 5 übernommen von STOBBE und RICHTER (14)

Die Todesursachen der Polycythämia vera sind sehr mannigfach. Vor Einführung der Strahlenbehandlung starben die meisten Patienten an Kreislaufigkomplikationen, die aus dem vermehrten Blutvolumen, der erhöhten Viskosität und der hohen Thrombocytenzahl resultierten. Heute erlangen sehr viele

Patienten die 3. Krankheitsphase und erliegen degenerativen und neoplastischen Prozessen. Hier eine Übersicht über die wichtigsten Todesursachen bei der Polycythämia vera, wie sie von einigen Autoren in Serienuntersuchungen ermittelt wurden. Sie dürfte als repräsentativ für alle Untersuchungen dieser Art gelten.

Autoren	E+T	H	C	L+O +A	N	Ca	He	P. o.	Tf.
CHIEVITZ (15)	100	15	3	25	20	9	21	5	250
CALABRESI (5)	11	-	1	6	-	-	-	2	28
LAWRENCE (4)	10	9	1	17	1	11	10	5	73
VIDEBAEK (2)	15	22	-	2	13	7	2	-	75
STROEBEL (16)	19	7	-	9	-	-	-	-	54
STECHER (17)	6	3	-	8	1	1	-	-	23
BUSCHMANN (18)	6	2	-	2	-	-	-	-	11
WASSERMANN (1)	14	8	3	18	4	4	7	-	64
Eigene Fälle	10	1	1	2	1	1	4	-	23

E = Embolien	O = Osteomyelosklerose
T = Thrombosen	A = Anämie
H = Hämorrhagien	N = Nierenerkrankungen
C = Cirrhosen	He = Herzerkrankungen ohne Thrombosen und Infarkte
L = Leukämie	
Tf = Todesfälle	P. o. = postoperativ

Tabelle 6

In unserem Krankengut registrierten wir 23 Todesfälle. 10 Patienten starben an Thrombosen, Embolien und Infarkten, 4 starben an Herz- und Kreislaufversagen und 2 an Osteomyelosklerose. Je 1 Patient erlag Blutungen, einem Nierenca, einer Niereninsuffizienz, einem Lungenödem und einer Lebercirrhose. Bei 2 Kranken konnte die Todesursache nicht ermittelt werden (Tab. 6 und 7).

Alter	Geschlecht	b. Einlief. i. uns. Klinik			Ges. P ³² mC	Ü. n. Ü. n.		Todesurs. /Vorb.
		Ery Mill	Leuko	Thrombo dosis		Th.	K. B.	
45	m	7,10	8400	227200	17,5	3	4	Nier. ca -
44	m	6,84	7500	273600	5	-	-	Herzin- - suff.
70	m	8,77	11300	367100	18,5	1	4	Lungen- - ödem
38	m	7,02	15000	392000	ca. 30	-	1	Herzkoll. Rö. d. Milz
47	m	7,26	6850	87120	-	-	2	Thromb Ader- d. a. iliaca laß
58	m	7,20	12000	26000	-	-	-	Lunginf. Aderl.
70	m	7,84	12300	215000	7	-	-	Apoplex -
48	m	8,03	7800	300000	8	4	-	Herzinf. Tre- nimon
59	m	5,60	15730	436000	4,5	3	-	Aderl.
72	m	6,50	9500	291000	-	4	-	Nieren- Aderl. insuff.
63	m	8,19	8800	299160	7,8	1	2	Kreisl. - Aderl. versag.
61	w	7,34	15600	287600	14	9	10	Blutg. a. - Mag. ulcus
61	w	5,91	21000	247500	15	3	4	Osteo- Aderl. myelo- skleros
60	w	7,56	8400	562400	6	1	2	Osteo- Aderl. myelo- skleros
66	w	6,43	20100	309000	ca. 25	9	9	- -
67	w	5,72	6600	208250	5	4	17	Milzin- Rö der farkt Milz
62	w	6,84	6800	268750	7	-	-	Lung. Aderl. emb. Rechts- versag.
55	w	8,31	8900	274230	6	-	-	Lung. Rö - inf. Kreis- laufkoll.

Fortsetzung der Tab. 7 von Seite 48:

70	w	6,24	12600	248400	ca. 28	7	7	Apoplex.	-
53	w	7,75	14350	423000	ca. 22	5	10	Apoplex.	-
47	w	7,23	20100	200000	31	5	5	Herzinf.	Aderl.
70	w	6,25	6900	262500	8	5	-	Leber-	-
								cirrrose	
66	w	7,60	6800	120000	11	1	2	Krlaufver	Aderl.

Tab. 7 Todesursachen von 23 Patienten unserer Klinik mit Angabe der Therapie

Ü. n. Th. = Überlebenszeit nach
Beginn der Therapie
(in Jahren);

Ü. n. K. B. = Überlebenszeit nach Krankheitsbeginn
(in Jahren);

Vorb. = Vorbehandlung

Beziehungen der Polycythämia vera zur Leukämie

Das Zusammentreffen einer Leukämie mit Polycythämia vera und die möglichen Beziehungen dieser Komplikation zur Strahlentherapie sind Objekte, die heftigste Diskussionen ausgelöst haben. Erstmals beobachteten WATSON und WEBER (1) eine deutliche Vermehrung der Leukocyten und eine starke Milzvergrößerung bei der Polycythämia vera und sie diskutierten den Übergang in eine Leukämie. Zahlreiche Berichte über eine Kombination von Polycythämia vera und Leukämie folgten. GRAHAM (2) fand unter seinem Krankengut 24 % Leukämien, TINNEY (3) 17 %, WASSERMANN (4) 11 %, MINOT und BUCKMAN (5) 20 %, TISCHENDORF und HERZOG (6) 21 %, CALABRESI (7) 21 %. Sicherlich dürften mehr als 20 % aller Polycythämiker eine Leukämie haben oder entwickeln, da sehr viele Patientengruppen nicht bis zum Schluß beobachtet wurden (LAWRENCE 8). Ob es sich dabei um eine akute oder um eine chronische myeloische Leukämie handelt, wird meist widersprochen beantwortet. Am ehesten erscheint die akute terminale myeloblastische Entgleisung gesichert, dagegen ist der Übergang in eine chronische myeloische Leukämie sehr viel problematischer (9). SCHWARZ und EHRLICH (10), WOLFERS (11), KLEINFELDER und BRACHARZ (12) sind sogar der Meinung, daß die meisten der in der Literatur diskutierten Leukämien einer kritischen Prüfung nicht standhalten. Des

öfteren sprechen die Autoren nur von leukämischen oder leukämoiden Blutbildern. Zuweilen diene noch eine vergrößerte Milz als diagnostisches Kriterium, Knochenmarksuntersuchungen wurden meist unterlassen. So bleibt es oft unsicher, ob es sich um eine echte Leukämie oder um eine Osteomyelosklerose mit erythroleukämischem Blutbild handelt (9). Alle Arbeiten, die in der Differenzierung nicht strengste Kriterien angelegt haben, werden deshalb mit Vorbehalten zu behandeln sein. Zudem stellten VALENTINE und Mitarbeiter (13) in vergleichenden Untersuchungen fest, daß sich die echte Leukämie durch gesenkte Leukocytenphosphatase-Werte und einen erniedrigten Leukocytenglykogengehalt wesentlich von einer Leukämie im Gefolge einer Polycythämia vera unterscheidet. Ebenso konnte auch das sonst obligat bei echten Leukämien anwesende Philadelphia-Chromosom nicht gefunden werden (14). Dies läßt den Verdacht aufkommen, daß es sich keineswegs um eine echte Leukämie handeln muß. PABST, STROHM und KELLERMANN (19) sind der Meinung, daß es sich bei den meisten der beschriebenen Fälle um Fehldiagnosen handelt und fordern für die Differentialdiagnose eine Myelotomie. Zudem konnten wir in unserem Krankengut unter 100 Patienten mit Polycythämia vera keinen Fall von Leukämie entdecken. SCHWARZ und EHRLICH (10) überprüften in der Literatur bis 1955 83 Beobachtungen, die über eine Kombination der Polycythämia vera mit einer Leukämie berichteten. Aber nur in 30 Fällen konnten sie mit Sicherheit feststellen, daß eine Polycythämia vera der Leukämie vorausging. Von diesen 30 Fällen waren 18 mit Röntgenstrahlen behandelt worden, 5 mit P^{32} und 2 mit Röntgenstrahlen und P^{32} . Nur bei einem Kranken konnte gesichert jede Strahlenbehandlung ausgeschlossen werden. Da sich nach ihrer Meinung nur in ca. 2% der Polycythämia vera terminal eine Leukämie entwickelt, machten sie die Strahlenbehandlung für den hohen Prozentsatz an Leukämien verantwortlich. Unbegründet ist diese Annahme nicht. Schon BRIEGER und FORSCHBACH (15) diskutierten, ob ein letaler Ausgang einer Polycythämia vera in eine myeloische Leukämie nicht die Folge von Röntgenbestrahlung sei. Außerdem läßt sich experimentell bei Tieren mit großen Strahlendosen eine Leukämie erzeugen (16, 20). Auch von einem vermehrten Auftreten von Leukämie in den durch Atombomben verseuchten Gebieten von Hiroshima und Nagasaki wird berichtet (17, 18). So nimmt es nicht weiter wunder, daß neben SCHWARZ und EHRLICH auch noch andere Autoren leukämische Reaktionen nach Strahlenbehandlung vermuten (4, 25, 21, 22, 23, 24). Doch es herrscht keinesfalls Übereinstimmung, daß P^{32} oder Röntgen-Behandlung zur Leukämie führen.

PABST und Mitarbeiter nahmen in unserer Klinik Knochenmarkuntersuchungen vor und nach der Therapie vor und stellten fest, daß die bei einem Teil

bestehende myeloische Tendenz zurückgedrängt wird (19). Auch fand sich in unserem Krankengut unter 16 Patienten, die nach P^{32} -Therapie verstorben sind, kein Fall von Leukämie. PABST nimmt somit an, daß sich die P^{32} -Behandlung eher günstig auf die Leukämierate der Polycythämia auswirkt. Zudem wurden Übergänge der Polycythämia vera in Leukämie schon vor Einführung der Radiophosphorbehandlung beobachtet (26, 27, 28, 29, 30, 8, 31, 32). ERF (30) weist darauf hin, daß ein Drittel aller Patienten in der Finalphase der Polycythämia vera leukämische Blutbilder zeigt. Vor der Radiophosphorbehandlung hätten ungefähr 20 % der Kranken leukämische Reaktionen gezeigt, während jetzt durch die moderne Therapie viel mehr Patienten das Finalstadium erreichten, was sich auch in einem hohen Prozentsatz von ca. 33 % Leukosen ausdrücke.

WASSERMANN (4) meint, der Übergang der Polycythämia vera in eine Leukämie, Osteomyelosklerose oder aplastische Anämie soll nicht als Komplikation angesehen werden, sondern diese Erkrankungen seien auf einen allgemeinen Erschöpfungszustand des Knochenmarks zurückzuführen und sie müßten somit als Stadien des natürlichen Krankheitsablaufes gewertet werden. Wenn die Patienten nicht vorzeitig an Thrombosen, Embolien etc. sterben würden, so endeten sie alle durch Leukosen, Osteomyeloskrosen oder aplastische Anämien.

Als Bestätigung dafür kann man die Untersuchungen von TINNEY (3, 33) ansehen. Er beobachtete, daß vor allem Patienten, die länger als 10 Jahre mit einer Polycythämia vera lebten, an Leukosen sterben. So verschieden von 8 Patienten, die über 10 Jahre mit Phenylhydrazin, Aderlaß und Röntgen-Bestrahlung behandelt wurden, 5 an Leukämie, während von 5 Patienten, die 15 Jahre überlebten, sogar 4 (80 %) bei derselben Therapie dieser Krankheit erlagen.

LAWRENCE (27) setzte sich weiter mit der Frage auseinander, in wieweit die P^{32} -Behandlung zur Entwicklung einer Leukämie beitragen könne. Er untersuchte eine leukämische und eine nicht leukämische Gruppe von Polycythämikern. Dabei stellte sich heraus, daß sich die Patientengruppe, die während der P^{32} -Behandlung eine Leukämie entwickelte, sonst vor Beginn der P^{32} -Behandlung erheblich in vielen Punkten von den Patienten unterschieden, bei denen keine derartigen Komplikationen auftraten.

Sie hatten viel mehr weiße Blutzellen, häufiger waren unreife Zellen im peripheren Blut und ganz allgemein wiesen sie viel öfter die Trias auf: hohe Leukocytenzahlen, vergrößerte Milz und unreife Zellen. Am meisten

fiel die große Zahl der Metamyelocyten im peripheren Blut vor der Radiophosphorbehandlung bei der leukämischen Gruppe auf. Daraus folgte LAWRANCE (27), daß keine einfache, direkte ätiologische Beziehung zwischen Therapie und Entwicklung einer Leukämie gilt.

In Ergänzung dazu untersuchte er 111 Patienten, die leukämische oder leukämoide Blutbilder zeigten (8). Von diesen Kranken hatten nur 27 früher schon einmal eine P^{32} - oder R $\ddot{o}$ -Behandlung erhalten. In der gesamten Gruppe waren 24 Patienten mit einer Zellzahl von 20 000, einer vergrößerten Milz und einer leukämischen Differenzierung der Blutzellen. Auch diese Angaben deuten darauf hin, daß schon vor Einsetzen der Behandlung bei einer Anzahl von Polycythämikern eine Entwicklungstendenz zur Leukämie vorhanden ist. Sie können jedoch auch nicht alle Zweifel an den Folgen der P^{32} -Behandlung auslöschen. Eine strenge Beweisführung für oder gegen eine leukämische Wirkung der Radiophosphorbehandlung scheitert an den fehlenden Vergleichsserien unbehandelter Polycythämiker. Nach dem bisherigen Stand der Forschung ist die Radiophosphorbehandlung im Hinblick auf ihre positiven Auswirkungen auf Überlebenszeit und Blutbild die Methode der Wahl.

Beziehungen der Polycythämia vera zur Osteomyelosklerose

Die Bezeichnung Osteomyelosklerose ist identisch mit zahlreichen anderen Benennungen wie Osteomyelofibrose oder Osteomyelosklerose mit myeloischer Metaplasie (1). Die unterschiedliche Nomenklatur erklärt sich durch die bunte Symptomatologie des Krankheitsbildes. Hauptsymptome sind: großer metaplastischer Milztumor, myeloische Reaktion im Blut, Hypoplasie des Markparenchyms mit Proliferation des **enostalen** Bindegewebes.

Während das gemeinsame Vorkommen von Polycythämia vera und Osteomyelosklerose allgemein bekannt ist (2, 3, 4, 5, 6, 7), herrscht Uneinigkeit über die kausalen Zusammenhänge. Auf der einen Seite wird die Osteomyelosklerose als Folgestadium der Polycythämia vera angesehen (4, 8, 9, 10, 12), auf der anderen Seite wird gerade mit Rücksicht auf die einzuschlagende Behandlung eine scharfe Trennung angestrebt und von einem polycythämischen Initialstadium der Osteomyelosklerose gesprochen (11, 3, 14, 15, 17). Die Autoren letzterer Annahme meinen, daß sich die Symptomatik der beiden Krankheiten anfangs sehr ähnlich sei und daß so irrtümlich auf einen Zusammenhang geschlossen würde. Aus diesem Grunde nehmen PABST und Mitarbeiter (13) schon seit längerer Zeit genaue Knochenmarksuntersuchungen vor (Knochenmarksbiopsie aus dem os ileum

nach einem neuartigen Verfahren der Markbohrung nach BURKHARDT). Bei Fibrosierungstendenz, die meist den Verdacht einer Osteomyeloklerose bestärkt, wird auf eine Radiophosphorbehandlung verzichtet. Die Autoren führen die geringe Anzahl von Osteomyeloklerosefällen in unserer Klinik (unter den 100 angeführten Patienten starben nur 2 an Osteomyeloklerose) darauf zurück.

Manchmal wird die Osteomyeloklerose auch als Folge der Röntgen-Behandlung oder des Radiophosphors angedeutet (2, 3), aber diese Annahme entbehrt des Beweises (4). HUNSTEIN und Mitarbeiter (17) untersuchten 5 Patienten vor und 12 nach P^{32} -Therapie (verabreichte Dosis zwischen 5 und 36 mC). Sie konnten jedoch keine regelmäßige Zunahme der Retikulinfasern im Sinne einer generalisierten Markfibrose erkennen. In ihren nach der Methode von BARTELHEIMER gewonnenen Biopsiepräparaten des Beckenkammes sind vereinzelt fleckenförmige und eng umschriebene Fibrosierungen unabhängig von der Höhe der verabfolgten Dosis und der Krankheitsdauer nachweisbar.

Neuerdings stellte DEMIDOWA (12) sogar fest, daß die P^{32} -Behandlung den Übergang in eine Osteomyeloklerose verzögert oder ganz aufhält. Wir möchten uns den Autoren anschließen, die für einen kausalen Übergang in eine sekundäre Osteomyeloklerose im Verlauf einer Polycythämia vera plädieren. Die stark erhöhten Werte der alkalischen Leukozytenphosphatase bei beiden Krankheiten mögen das noch wesentlich unterstreichen (16). Wir selbst konnten mehrere Patienten in unserem Krankengut beobachten, die jahrelang das typische Bild einer Polycythämia vera aufwiesen. Mit einem Male kam es zu einer markanten Veränderung der Blutwerte im Sinne einer Anämie. Außerdem klagten die Kranken über zunehmende Schmerzen und Druckgefühle im Oberbauch, die sich durch einen schnell wachsenden, riesigen Milztumor erklärten. Ähnliche Übergangsstadien wurden auch in der Literatur beschrieben (3, 12). Durch das allmähliche Aufhören der Blutbildung im Knochenmark kommt es zu einer charakteristischen Anämie, bis die extramedulläre Hämatopoese in Milz und Leber einsetzt. Durch die überhasteten Kompensationsversuche werden auch zahlreiche unreife Zellen ausgeschieden. Oft kann die Anämie zeitweilig ausgeglichen werden. Es wurde sogar schon über Ausnahmefälle von wieder auftretender Polyglobulie berichtet (12). Meist sterben die Patienten im weiteren Verlauf aber an den Folgen einer Anämie, Thrombopenie oder Leukopenie.

Beziehungen der Polycythämia vera zur Anämie

Das aufeinanderfolgende oder alternierende Auftreten von Polycythämia vera und Anämie stellt ein seltenes Ereignis dar. ENGEL und SICKNEY (1) fanden in der Literatur bis 1962 10 Fälle mit sicherer und 9 mit vermutlicher Koinkidenz von Perniziosa und Polycythämie. Es stellt sich die Frage, ob es sich bei dem Zusammentreffen um einen Zufall handelt oder ob ein kausaler Zusammenhang zwischen den beiden Krankheiten besteht. Die geringe Anzahl der beobachteten Fälle spricht zunächst für ein zufälliges Zusammenkommen (17). Auf der anderen Seite aber gibt es einige Annahmen für nähere Zusammenhänge der beiden Krankheiten. Bei der Mehrzahl der berichteten Fälle trat zuerst eine perniziöse Anämie auf, der im Verlauf weniger Jahre (meist 1 - 3 Jahre) die Polycythämie folgte. Einige Autoren deuten an, daß dieser Übergang auf lange andauernde Behandlungen mit Vitamin B₁₂ zurückgeführt werden könne (2, 3, 4, 5).

MINOT (6) und KOESSLER (7) berichten erstmals von erhöhten roten Blutwerten nach Lebertherapie bei einer Anämie. ELLMAN und BOWDLER (8) stellten jedoch fest, daß es nach behandelter Anämie nur ganz selten zu einer nicht progressiven Erythrocytose komme, und daß ansonsten selbst große Dosen von Vitamin B₁₂ oder Leber bei Gesunden und Perniziosa-Kranken auf keinen Fall die Blutwerte über die physiologische Grenze trieben.

Auch ein oft schon angeführter erythropoetischer Faktor wird ursächlich für die Übergänge verantwortlich gemacht. Er wird in gleicher Weise sowohl bei Anämien (perniziöse und Megaloblastenanämie) (9, 10, 11) als auch bei Polycythämia vera (10, 12, 13) in erhöhter Aktivität gefunden. Nachdem diese gesteigerte Aktivität auch nach Normalisierung der Blutwerte auf eine Behandlung der perniziösen Anämie hin erhalten bleibt, mag sie zur Entwicklung einer Polycythämia vera führen (1). Hierzu muß aber gesagt werden, daß eine pathogenetische Wirkung des Erythropoetins für die Polycythämia vera bisher unbewiesen ist.

Nach einer anderen Meinung (DELAMORE 15) ist der Stimulus für die Polycythämia vera schon vor oder während der Anämie präsent. Die Polycythämia vera könne aber erst dann, wenn der Mangel an Vitamin B₁₂ durch die Therapie korrigiert sei, manifest werden. Damit kann allerdings nur die meist obligate Reihenfolge Anämie - Polycythämia vera erklärt werden, ein pathogenetischer Zusammenhang wird aber nicht aufgezeigt (BUSSE 16).

Pathogenetische Zusammenhänge lassen sich bisher noch nicht heraus-

finden. Es bleibt nur die Möglichkeit, durch Zusammentragen kasuistischen Materials tiefere klinische Erkenntnisse zu sammeln.

ZUSAMMENFASSUNG

Seit OSLER und VAQUEZ liegt eine genaue Definition der Polyglobulien und speziell der Polycythämia vera vor. Man spricht von relativen Polyglobulien, wenn das Blut eingedickt ist und so die Erythrocytenzahl pro Volumeneinheit deutlich zugenommen hat. Bei angemessener Flüssigkeitszufuhr werden wieder normale Blutwerte erreicht. Die symptomatischen Polyglobulien haben ihre Ursachen in Grundkrankheiten, die roten Blutkörperchen sind tatsächlich vermehrt, das Plasma leicht vermindert. Die Grundkrankheiten tragen zur Stimulierung der Erythropoese bei, indem sie eine Hypoxämie im Körper hervorrufen und so eine Anregung zur Blutneubildung geben oder, indem sie über humorale oder hormonale Verschiebung in die Blutbildung im Sinne einer Erhöhung eingreifen. Hierzu gehören einerseits die Erkrankungen der Lunge, angeborene und erworbene Herz- und Gefäßanomalien und andererseits die cerebralen Störungen und Nierenerkrankungen. Letztere stehen heute überall in reger Diskussion. Zur endgültigen Heilung muß das Grundleiden beseitigt werden. Eine natürliche Sauerstoffsättigung des Blutes kommt bei der Höhenglobulie zustande. Entsprechende O₂-Zufuhr oder Rückführung in normale Höhenbereiche schaffen schnelle Hilfe.

Eine wichtige Rolle für die Erythropoese spielt sowohl bei den symptomatischen wie bei den idiopathischen Polyglobulien das Erythropoetin, ein die Erythropoese stimulierendes Prinzip im peripheren Blut. Seine Herkunft sowie seine chemische Zusammensetzung liegt noch weitgehend im Dunkeln. Mit Sicherheit scheint die Entstehung des erythropoetischen Stoffes in Zusammenhang mit der Niere zu sein.

Die Polycythämia vera ist nicht die Folge einer Grundkrankheit, ihre Ursachen liegen in einer essentiellen Krankheit des roten Knochenmarks. Ihr Kennzeichen ist eine allgemeine Hyperproduktion aller Knochenmarksteile, aber das gegenwärtige klinische Bild wird durch das Vorherrschen der roten Blutelemente bestimmt, wobei natürlich die gleichzeitige Thrombo- und Leucocytose ebenso eine Rolle für das gesamte Krankheitsbild spielen. Die Ätiologie der Polycythämia vera ist unbekannt. Es scheint festzustehen, daß eine Verlängerung der Überlebenszeit der Erythrocyten nicht vorliegt, sondern daß es sich um eine Überproduktion im roten Knochenmark handelt. Als Erklärung dafür werden Anoxie des Knochenmarks, Hypoxämie, das Erythropoetin, eine überschießende Vermehrung des Castle-Fermentes und Störungen im Hypophysen-Hypothalamus-System angeführt.

Am einleuchtendsten scheint die Auffassung, daß es sich bei der Polycythämia vera um ein Neoplasma handelt, zumal eine deutliche Beziehung zur Leukämie und zu anderen myeloproliferativen Erkrankungen besteht. Aber ein letzter Beweis steht noch aus.

Die Polycythämia vera gehört zu den relativ seltenen Krankheiten und befallt vornehmlich Menschen der mittleren Altersstufen. Das männliche Geschlecht dürfte etwas häufiger befallen sein. Verschiedene Autoren berichten von einem unterschiedlichen Befall verschiedener Rassen und Volksgruppen. LAWRENCE aber glaubt, daß es schlechthin keine stichhaltigen Argumente dafür gibt.

Die Polycythämia vera erstreckt sich über viele Jahre. Der eigentliche Krankheitsbeginn kann Jahre vor der Diagnose liegen. Dank neuer therapeutischer Methoden braucht die Lebenserwartung der Polycythämiker der Gesunder in keiner Weise nachzustehen. Die Todesursachen sind sehr mannigfach.

Vor Einführung der Strahlenbehandlung starben die meisten Patienten an Kreislaufigkomplifikationen, die aus dem vermehrten Blutvolumen, der erhöhten Viscosität und den hohen Thrombocytenzahlen resultieren. Heute können die allgemeinen Symptome überwunden werden, und viele Patienten erliegen degenerativen und neoplastischen Prozessen.

Das Zusammentreffen einer Leukämie mit Polycythämia vera und die möglichen Beziehungen dieser Komplikationen zur Strahlentherapie sind Objekte, die heftigste Diskussionen ausgelöst haben. LAWRENCE schließt auf keine einfache direkte ätiologische Beziehung zwischen Therapie und Entwicklung der Leukämie. Eine strenge Beweisführung für oder gegen eine leukämische Wirkung der Radiophosphorbehandlung scheitert an fehlenden Vergleichsserien. Unter unserem Münchener Krankengut konnte kein Fall von Leukämie gefunden werden.

Das gemeinsame Vorkommen von Polycythämia vera und Osteomyelosklerose ist allgemein bekannt, aber es herrscht Uneinigkeit über die kausalen Zusammenhänge. Ein kausaler Übergang der Polycythämia vera in eine sekundäre Osteomyelosklerose liegt nahe.

Das aufeinanderfolgende oder alternierende Auftreten von Polycythämia vera und Anämie stellt ein seltenes Ereignis dar. Pathogenetische Zusammenhänge lassen sich bisher noch nicht herausfinden. Es bleibt nur die Möglichkeit, durch Zusammentragen kasuistischen Materials tiefere klinische Erkenntnisse zu sammeln.

Für die Überlassung des Themas und für die mir
während der Arbeit erwiesene Unterstützung bin
ich Herrn Professor Dr. H. W. PABST zu beson-
derem Dank verpflichtet.

LITERATURVERZEICHNIS

(Seitenzahl -Übersicht)

	Seite
Quellenverzeichnis zum historischen Überblick	60
Quellenverzeichnis zur relativen Polyglobulie	64
Quellenverzeichnis zum Erythropoetin	65
Quellenverzeichnis zu den symptomatischen Polyglobulien	69
Quellenverzeichnis zur Höhenpolyglobulie	72
Quellenverzeichnis zur endokrinen Polyglobulie	74
Quellenverzeichnis zur centrogenen Polyglobulie	76
Quellenverzeichnis zur renalen Polyglobulie	78
Quellenverzeichnis zur kurzen Zusammenfassung der Klinik der symptomatischen Polyglobulien	82
Quellenverzeichnis zur Ätiologie und Pathogenese der Polycythämia vera	83
Quellenverzeichnis zur Häufigkeit der Polycythämia vera und zur Verteilung nach Alter, Geschlecht und Rasse	88
Quellenverzeichnis zum Verlauf der Polycythämia vera	90
Quellenverzeichnis zur Leukämie in Verbindung mit Polycythämia vera	92
Quellenverzeichnis zur Osteomyelosklerose in Verbindung mit Polycythämia vera	96
Quellenverzeichnis zur Anämie in Verbindung mit Polycythämia vera	98

LITERATURVERZEICHNIS

Quellenverzeichnis zum historischen Überblick

- (1) v. HALLER, A.: Elementa Physiologiae Corporis Humani.
Lausanne Vol. II, (1757).
- (2) ANDRAL, G.: An Essay on the Blood in Disease.
Lea and Blanchard Philadelphia 1844.
- (3) DREYFUS, C.: An historical survey of the clinical picture of
plethora vera.
Bull. New Eng. Med. Center 5, 10, (1943)
- (4) HARROP, G. A., Jr. and M. M. WINTROBE:
Polycythemia
Handbook of Hematology, edited by Hal
Downey, 1938, New York, P. B. Hoeber, Inc.
Bd. IV, sec. 34, 2366.
- (5) VIAULT, F.: Sur l'augmentation considérable du nombre des
globules rouges dans le sang chez les habitants
des hautes plateaux de l'Amerique du Sud,
Compt. rend. Acad. d. sc. 111, 917 (1890)
- (6) VAQUEZ, H.: Sur une forme spéciale de cyanose s'accompagnant
d'hyperglobulie excessive et persistente,
Compt. rend. Soc. de biol. 4, 384, (1892)
Bull. et mém. Soc. Méd. d'hôp. de Paris
3 ser., 12, 60 (1895).
- (7) CABOT, R. C.: A case of Chronic Cyanosis without discoverable
cause, ending in cerebral hemorrhage.
Boston M. u. S.J. 141, 574 (1899).
- (8) Mc KEEN, S. F.: Case of marked cyanosis, difficult to explain.
Boston M. u. S.J. 144, 610 (1901).
- (9) SAUNDBY, R. and RUSSEL, I. W.:
An unexplained condition of chronic cyanosis,
with a report of a case.
Lancet 1, 515 (1902).

- (10) CUFFER, F. and M. SOLLIER:
Diathese congestive veineuse et congestion
veineuse generalisée.
Rev. de Med. 9, 825 (1889).
- (11) VAQUEZ, H. and M. QUISERNE:
De la polyglobulie progressive comme signe
pronostic dans les cyanoses congenitales.
Compt. rend. Soc. de biol. 54, 915 and
1073, (1902).
- (12) OSLER, W.:
Chronic cyanosis with polycythemia and
enlarged spleen; a new clinical entity.
Am. J. Med. Sci. 126, 187 (1903).
- (13) OSLER, W.:
Chronic cyanotic polycythemia with enlarged
spleen.
Brit. Med. J. 1, 121 (1904).
- (14) OSLER, W.:
A clinical lecture on erythraemia.
Lancet 1, 143 (1908).
- (15) GAISBÖCK, F.:
Die Polyzythämie.
Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderh.
21, 210 (1922).
- (16) LEIBER, O.:
Wörterbuch der klinischen Syndrome
Urban & Schwarzenberg
München - Berlin 1963, S. 215
- (17) WEBER, F.P.:
Polycythämia, Erythrocytosis and Erythrämia
(Vaquez-Osler Disease),
H.K. Lewis + Co, London 1921.
- (18) HARROP, G.A. und M.W. WINTROBE:
Polycythemia in Handbook of Hematology
P. Hoeber, Vol. 4, 2365
New York (1938).
- (19) HEILMEYER, L. und H. BEGEMANN:
Handbuch der Inneren Medizin,
4. Aufl. Bd. II
Berlin-Göttingen-Heidelberg, (1952).

- (20) LAWRENCE, J. H., N.J. BERLIN and R.L. HUFF:
The Physiol. and Treatment of Polycyth.,
studies on 206 Pat.
Medicin and Health
Physics Report, Berkeley, Calif.
- (21) STENGEL, A. und H. PANCOAST:
Röntgentherapie bei Polycythämia vera
J. A. M. A. 50, 1317, (1908).
- (22) SGALITZER, M.: Röntgentherapie bei Polycythämia vera
Klin. Wschr. Wien 48, 675, (1935).
- (23) EPPINGER, H. und K. KLOOS:
Phenylhydrazin als Therapeuticum bei
Polycythämia vera
Therap. Monatshefte 32, 322, (1918).
- (24) KRAEMER, M. and M. ASHER:
Am. J. Med. Sci. 191, 234 (1936).
zit. nach (20).
- (25) GUILLAIN, M. A.: Bull. Soc. Med. Hop., Paris 1942, 191
zit. nach (20).
- (26) PLASCHKES, S.J.: Polycythämia vera geheilt durch Magen-
resektion.
Wien. Med. Wschr. 1950, 470.
- (27) DUVOIR, M., L. POLLET et L. BRUMPT:
Un cas de polyglobulie chez une atero-
pathique traité depuis trois ans par ankylo-
stomose provoquée.
Sang 15, 81 (1942).
- (28) NAGATY, H.F. and ZANATY:
The treatment of polycythemia vera.
A report of one case treated with ancylostoma
infection.
Trans. Soc. hop. Med. 42, 493 (1949).
- (29) HALSE, B.: Milzexstirpation als Therapie bei Polycythämie.
Acta med. scand. (Stockholm).

- (30) LÜDIN, M.: Zur Kenntnis der Symptomatologie und Therapie der primären Polyglobulie.
Z. klin. Med. 84, 460 (1917).
- (31) HODENBERG, D.: Die Behandlung der Polyglobulie durch Vitaminentzug.
Wien. klin. Wschr. 1944, 68.
- (32) HERZOG, G.: Diättherapie bei Polycythämia vera.
Dtsch. med. Wschr. 1936 I, 960.
Dtsch. med. Wschr. 1936 II, 2012.
Dtsch. med. Wschr. 1939 I, 719.
- (33) FALCONER, H.: Phenylhydrazin bei Hämoblastosen.
Ann. int. Med. 7, 172 (1933).
- (34) PABST, H. W., STROHM, Ch. und Th. KELLERMANN:
Therapie der Polycythämia vera und ihrer Komplikationen.
Tägl. Praxis 2, 453 (1961).
- (35) DAMESHEK, W.: Physiopathology and course of polycythemia vera as related to therapie.
J. Am. Med. Ass. 142, 790 (1950).
- (36) EHRLICH, P., H. SCHITTENHELM:
Handbuch der Krankheiten des Blutes.
Springer Verlag 1925.

Quellenverzeichnis zur relativen Polyglobulie

- (1) KAUNG, D. T. and R. E. PETERSON:
Relative Polycythemia or Pseudopolycythemia.
Arch. of int. Med. 110, 456 (1962).
- (2) FRICK, P. G. :
Zur Differentialdiagnose der Polycythämie.
Schweiz. Med. Wochenschr. 91/1, 300
(1961).
- (3) HEILMEYER, L. und H. BEGEMANN:
Handb. d. inn. Med. II. Bd. IV. Aufl.
Springer Verlag 1951 S. 444.
- (4) LAWRENCE, J. H. and N. J. BERLIN:
Relative polycythemia - the polycythemia of
stress.
Yale J. Biol. and Med. 24, 498 (1952).
- (5) LAWRENCE, J. H. :
Polycythemia, Physiology, Diagnosis and
Treatment, based on 303 cases.
Grune & Stratton, New York - London 1955,
S. 77.
- (6) WANJURA, L. :
Über die Veränderungen des peripheren Blut-
bildes unter Kobalt-Eisentherapie.
Dissert. aus d. I. Med. Klin. d. Universität
München, 1953.

Quellenverzeichnis zum Erythropoetin

- (1) CONTOPOULOS, A.N., J.A. LAWRENCE, Mc COMBS and M.E. SIMPSON: "Erythropoesis".
Clin. Res. Proc. 5, 30 (1957).
- (2) CONTOPOULOS, A.N., R.K. Mc COMBS, J.H. LAWRENCE, M.E. SIMPSON: Erythropoetic activity in the plasma of patients with Polycythemia vera.
Blood 12, 614 (1957).
- (3) APPELS, A. and H.M. KELLER:
Tierexperimenteller Nachweis einer Erythrocyten und Reticulocyten vermehrenden Substanz bei Polycythemia vera.
Folia haemat., N.F. 1, 309 (1957).
- (4) LIPP, A., L. HEILMEYER, R. CLOTTEN:
Transactions of the 6th Congress of the European Society of Haematology,
Kopenhagen 1957.
- (5) CARNOT, P. et C. DEFLANDRE:
Sur l'activité hematopoietique du serum au cours de la régénération du sang.
C.R. Acad. Sci. Paris, 143, 384 (1906).
- (6) FRIED, W. and L.F. PLZAK:
Studies on erythropoiesis VII
Controlling erythropoetin production.
Proc. Soc. exper. Biol. Med. 94, 237 (1957).
- (7) STOHLMAN, F. and G. BRECHER:
Stimulation of Erythropoiesis in Sublethally Irradiated Rats by a Plasma Factor.
Proc. Soc. exper. Biol. Med. 91, 1 (1956).
- (8) JAKOBSON, L.O. and E. GOLDWASSER:
Studies on erythropoiesis IV:
Reticulocyte response of hypophysectomized and polycythemic rodents to erythropoetin.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 94, 243 (1957).

- (9) PLZAK, L.F., W. FRIED, L.O. JAKOBSON and W. BETT HARD:
 Demonstration of stimulation of erythropoiesis by
 plasma from anemic rats using Fe^{59} .
 J. Lab. Clin. Med. 46, 671 (1955).
- (10) Van DYKE, C.D., M.B. SIMPSON, A.M. CONTOPOULOS and
 H.M. EVANS: The separate existence of the pituitary erythro-
 poetic hormone.
 Blood 12, 539 (1957).
- (11) JAKOBSON, L.O. and E. GOLDWASSER:
 Brookhaven Symposia in Biology
 1957, 110.
- (12) GORDON, A.S., S.J. PILLIERO, M. TANNENBAUM and
 Ch. SIEGEL: Erythropoietic Action of a plasma filtrate in
 hypophysectomized rats.
 Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 89, 246 (1955).
- (13) CRAFTS, R.C. and H.A. MEINEKE:
 Presence of Erythropoietic factor in plasma of
 normal and hypophysectomized rats following
 bleeding.
 Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 92, 222 (1956).
- (14) LINMAN, J.W. and E.H. BETHELL:
 The effect of irradiation on the plasma erythro-
 poetic stimulating factor.
 Blood 12, 123 (1957).
- (15) KOMIYA, E.: Vorläufige Mitteilung über Erythropoetin.
 Med. Klin. 59, 394 (1964).
- (16) DAMON, A., D.A. HOLUB, I.M. MELICOW and A.C. USEN:
 Polycythemia and renal carcinoma.
 Am. J. Med. 25, 182 (1958).
- (17) FORSSELL, J.: Polycythemia and hypernephroma.
 Acta Med. Scand. 161, 170 (1958).
- (18) LAWRENCE, J.H. and W.G. DONALD:
 Polycythemia and hydronephrosis or renal
 tumors.
 Ann. Int. Med. 50, 959 (1959).

- (19) ROSSE, W.F., T.A. WALDMANN and P. COHEN:
Renal Cysts, erythropoetin and polycythemia.
Am. J. Med. 34, 76 (1963).
- (20) NIXON, R.K., W. O'ROURKE, C.E. RUPE and D.B. KORST:
Nephrogenic polycythemia.
Arch. Int. Med. 106, 797 (1960).
- (21) ROSENBACH, L. M. and E. D. XEFTERIS:
Erythrocytosis associated with carcinoma
of the kidney.
J. A. M. A. 176, 136 (1961).
- (22) DONATI, R. M., J. M. Mc CARTHY, R. D. LANGE and N. J. GALLAGHER:
Erythrocythemia and neoplastic tumors.
Ann. Int. Med. 58, 47 (1963).
- (23) GURNEY, C. W.: Erythremia in renal disease.
Tr. A. Am. Physicians 73, 103 (1960).
- (24) HEWLETT, J. S., C. HOFFMANN, D. A. SENSENHAUSER and
J. D. BATTLE: Hypernephroma with erythrocythemia.
New Engl. J. Med. 262, 1058 (1960).
- (25) ERSLEV, A. J.: Erythropoetic factor in the control of red cell
production.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 77, 627 (1959).
- (26) SCHMID, R. and L. A. FRENCH:
Cerebellares Hämangioblastom mit
Polycythämie.
- (27) ROSSE, W.F. and T.A. WALDMANN:
A comparison of some physical and chemical
properties of erythropoiesis - stimulating
factors from different sources.
Blood 24, 739 (1964).
- (28) LINMAN, J. W. and B. H. BETHELL:
Studies on the nature of the plasma erythro-
poetic factors.
J. Lab. Clin. Med. 51, 8 (1958).
- (29) LOWY, P. H.: "Erythropoiesis".
Nature 181, 1802 (1958).

- (30) ALTHOFF, H. und W. WERNER:
Zum Angriffspunkt der Erythropoetine am Erythron.
Fol. haemat. 3, 101 (1958).
- (31) LINMAN, J. W. and M. J. LONG:
Erythrocyte osmotic fragility of rats receiving
the thermostable plasma erythropoietic factor.
Blood 13, 226 (1958).
- (32) CONTOPOULOS, A. N., R. K. Mc COMBS, J. H. LAWRENCE and
M. E. SIMPSON:
Erythropoetic activity in the plasma of patients
with polycythemia vera.
Blood 12, 614 (1957).
- (33) LINMAN, J. W. and F. H. BETHELL:
The plasma erythropoetic - stimulating factor
in man; observations on patients with secondary
and polycythemia vera.
J. Lab. Clin. Med. 49, 113 (1957).
- (34) ERSLEV, A. J. :
Erythropoetic factor in the control of red cell
production.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 77, 627 (1959).
- (35) KOMIYA, E. :
Vorläufige Mitteilungen über Erythropoetin.
Med. Klin. 59, 394 (1964).

Quellen zu den symptomatischen Polyglobulien

- (1) FRICK, G.: Zur Differentialdiagnose der Polycythämien.
Schweiz. Med. Wschr. 91, 300 (1961).
- (2) BERT, P.: La pression barometrique.
Paris, Masson 1878.
- (3) TALBOTT, J. H.: Studies at high altitude II. Morphology and oxygen combining capacity of the blood.
Folia haemat. 55, 23 (1936).
- (4) MERINO, C. F.: Studies on blood formation and destruction in the polycythemia of high altitudes.
Blood 5, 1 (1950).
- (5) DILL, D. B.: Life, heat and altitude; physiological effects of hot climates and great heights.
Cambridge, Harvard University Press, 1938.
- (6) HOUSTONS, C. S. et al.: Operation Everest, Pensacola, Florida, School of Aviation Medicine US Naval Air Station, 1946.
- (7) LAWRENCE, J. H., C. A. TOBIAS, W. R. LYONS, H. F. HELMHOLZ and R. SWEWEAY: A study of aero medical problems in a liberator bomber at high altitude.
Aviation Med. 16, 286 (1945).
- (8) HALLOCK, P.: Lactic acid production during rest and after exercise in subjects with various types of heart disease with special reference to congenital heart disease.
J. Clin. Invest. 18, 385 (1939).
- (9) HECHT, H. H. und A. J. SAMUELS: Fed. Proc. 11, 68 (1952).
- (10) ROSIN, A. und M. RACHMILEWITZ: Studies of bone marrow in vitro III.
Blood 3, 165 (1948).
- (11) REISSMANN, K. F.: Studies on the mechanism of erythropoetic stimulation in parabiotic rats during hypoxia.
Blood 5, 372 (1950).

- (12) ERSLEW, A.J.: Physiologic control of red cell production. Blood 10, 954 (1955).
- (13) MARX, H.H.: Entwicklung und Hemmung einer Polyglobulie bei verschiedenen Formen von chron. Hypoxämie. Wien. Z.f.inn. Med. 41, 344 (1960).
- (14) SCHEID, H.: Zur Bedeutung der Polyglobulie als Kompensationsmechanismus bei angeborenen Herzfehlern. Wien.Klin.Wschr. 69, 320 (1957).
- (15) LIKOFF, W.: Plasma, red cell and total blood volume changes following cardiac surgery. Amer. Heart J. 50, 163 (1955).
- (16) UNDERWOOD, R.J.: Effect of acute cardiac tamponade on red cell volume, total plasma protein and plasma volume. Circul. Res. 5, 257 (1957).
- (17) SCHOEN, R. und P. DOERING:
Erythrocytosen und Erythrämien.
im Handbuch der gesamten Hämatolog., Bd. 3,
Spez. Hämatologie, Teil I, 213, 1960.
- (18) PARC, P. and L. LOWENSTEIN:
Polycythemia associated with disturbed function of the respiratory center. Blood 11, 1077 (1956).
- (19) CHEMIACK, R.M.: Polycythemia secondary to respiratory disturbances in Poliomyelitis. Ann. Int. Med. 46, 720 (1957).
- (20) RAPIN, M.: Les hypoventilations alveolaires d'origine bulbaire. Presse med. 66, 767 (1958).
- (21) GLEISS, J. und H. BREITBACH:
Über die Polyglobulie neugeborener Zwillinge und Drillinge. Kinderarzt. Praxis 25, 411 (1957).
- (22) HEILMEYER, L. und H. BEGEMANN:
Handbuch der inn. Medizin.
Springer 1961.

- (23) WEISSBECKER, L.: Kobalt als Spurenelement und Pharmakon.
Stuttgart; Wissenschaftl. Verlagsges. 1950.
- (24) WANJURA, L.: Über die Veränderungen des peripheren Blut-
bildes unter Kobalt - Eisentherapie.
Dissertation aus der I. Med. Klinik der Uni-
versität München, 1953.
- (25) STAFFE, R. und DARGUZAS:
"Kobalt im menschlichen Stoffwechsel".
Acta Haematol. 3, 135 (1950).
- (26) DARLING, R. C.: O₂-Bindung bei Frühgeburten.
J. Clin. Invest. 20, 739 (1941).
- (27) SMITH, C. A. and E. KAPLAN:
Sauerstoffgehalt des Blutes bei Neugeborenen.
Amer. Journ. Dis. Childr.
64, 843 (1942).
- (28) WEGELIUS, R.: Postnatale Komplikationen.
Acta paediatr. (Stockholm)
35, Suppl. VI (1948).

Quellenverzeichnis zur Höhenpolyglobulie

- (1) HEILMEYER, L. : Handbuch der gesamten Hämatologie
 3. Bd. Spez. Hämatologie, 1. Teil, 219
 Urban und Schwarzenberg (1960)
- (2) LAWRENCE, J. H. : Polycythemia, 85,
 Grune and Stratton, New York - London (1955)
- (3) BERT, P. : La pression barometrique,
 Masson, Paris, (1878).
- (4) VIAULT, E. : Sur la quantité d'oxygène continue dans le
 sang des animaux des hauts plateaux de
 l'Amérique du Sud
 Corpt. rend. Acad. sc. 112, 295 (1891)
- (5) TALBOTT, J. H. : Studies at high altitudes. II.
 Morphology and oxygen combining capacity
 of the blood.
 Folia haematol. 55, 23 (1936)
- (6) LAWRENCE, J. H., R.L. HUFF, W.E. SIRI, L.R. WASSERMANN,
 T.G. HENNESSY : A physiological study in the Peruvian Andes.
 Acta med. Scand. 142, 117, (1952)
- (7) HUFF, R.L., J.H. LAWRENCE, W.E. SIRI, L.R. WASSERMANN,
 T.G. HENNESSY : Effects of changes in altitude on hematopoietic
 activity
 Medicine 30, 197, (1951)
- (8) MERINO, C.F. : Studies on blood formation and destruction
 in the polycythemia of high altitudes
 Blood 5, 1, (1950)
- (9) DILL, D.B. : Life, heat and altitude: physiological effects
 of hot climates and great heights.
 Cambridge Havard University Press, (1938)
- (10) BARCROFT, J., C.H. BINGER, A.V. BOCK, J.H. DOGGART,
 H.S. FORBES, G. HARROP, J.C. MEAKINS and A.C. REDFIELD;
 Observations upon the effect of high altitudes on the
 physiological processes of the human body
 Roy. Soc. London (S.B.) 211, 351,(1923)

- (11) MONGE, C., C. HERAUD, E. ENCINAS, A. HURTADO:
Estudios fisiologicos sobre et hombre de los
Andes
Lima, Facultad de Medicina, (1928)
- (12) HURTADO, A., C.F. MERINO, E. DELAGO:
Studies at high altitude; blood observations
on Indian natives of Peruvian Andes.
Am. J. Physiol. 100, 487, (1932)
- (13) REYNAFARJE, C., R. LOZANO, J. VALDIVIESO:
The polycythemia of high altitudes:
Iron metabolism and related aspects.
Blood 14, 433, (1959)
- (14) MERINO, C. F., M.D. REYNAFARJE:
Bone marrow studies in the polycythemia of
high altitudes.
J. of Laborat. and Clin. med. 34, 637 (1949)
- (15) REYNAFARJE, C., N.J. BERLIN and J.H. LAWRENCE:
Red cell life span in acclimatization to high
altitude.
Proc. Soc. Exp. Biol. + Med. 87, 101, (1954)
- (16) BURTADO, A., C.F. MERINO, E. DELAGO:
Influence of anoxemia on hemopoietic activity.
Arch. Int. Med. 75, 284, (1945)
- (17) HURTADO, A., T. VELASQUEZ, C. REYNAFARJE, R. LOZANO,
R. CHAVEZ, H. ASTE, B. REYNAFARJE, C. SANCHEZ, J. MUNOZ:
Mechanism of natural acclimatization.
Studies on the native residents of Marococha,
Peru and an altitude of 14.900 feet.
School of aviation medicine, USAF, report
No. 56 - 1, (1956)

Quellen zur endokrinen Polyglobulie

- (1) GORDON, A. S.: Erythropoietic action of a plasma filtrat in hypophysectomized rats.
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 89, 246 (1955).
- (2) CRAFTS, R. C. and H. A. MEINECKE: Presence of erythropoietic factor in plasma of normal and hypophysectomized rats following bleeding.
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 92, 222 (1956).
- (3) FRIED, W. and L. PEZAK: Erythropoiesis II
Proc. Soc. exper. Biol. and Med. 92, 203, (1956).
- (4) COLLIP, J. B.: The standardization of anterior pituitary hormones.
Amer. J. Obstet. and Gynecol. 33, 1010 (1937).
- (5) WHITE, A. and T. F. DAUGHERTY: The pituitary adrenotropic hormone control of the rate of release of serum globulins from lymphoid tissue.
Endocrin. 36, 207 (1945).
- (6) GRACIA, J. F., D. C. van DYKE, R. C. HUFF, P. I. ELMLINGER and J. M. ODA: Increase in circulating red cell volume of normal and hypophysectomized rats after treatment with ACTH.
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 97, 502 (1958).
- (7) FISHER, J. W.: Increase in circulating red cell volume of normal rats after treatment with hydrocortisone or cortisone.
97, 502 (1958).
- (8) MOSSE, M.: Polycythämie und Lebercirrhose.
Z. Klin. Med. 79, 431 (1914).

(9) HEILMEYER, L. und B. BEGEMANN:

Bd. 2, Blut und Blutkrankheiten.
Springer 1951.

(10) SINGER, K.:

Polycythämie und Milzgefäßzirkulations-
stauungen. Beiträge zur Pathogenese der
Erythrämie.

Dtsch. Arch. Klin. Med.

175, 355 (1933).

Quellen zur centrogenen Polyglobulie

- (1) zit. nach HEILMEYER, L.:
Handbuch d. inn. Med. Bd. II, 4. Aufl.
1951 S. 110.
- (2) CARPENTER, G., H. SCHWARTZ and A.E. WALKER:
Neurogenic polycythemia.
Ann. int. Med. 19, 470 (1943).
- (3) WOOLSEY, R.D.: Hemangioblastoma of cerebellum with
polycythemia.
J. Neurosurg. 8, 447 (1951).
- (4) CRAMER, F. and W. KIMSEY:
The cerebellar hemangioblastomas:
review of 53 cases.
Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)
67, 237 (1952).
- (5) MEREDITH, J.M. and G.R. HENNINGER:
Cerebellar hemangiomas: a clinico -
path. study of 14 patients.
Amer. Surgeon 20, 410 (1954).
- (6) WARD, A.A. jr., E.L. FOLTZ and L.M. KNOPP:
Polycythemia associated with cerebellar
hemangioblastoma.
J. Neurosurg. 13, 248 (1956).
- (7) STARR, G.F., Ch. F. STROEBEL and Th. P. KEARNS:
"Polycythemia with hemangioma".
Ann. Int. Med. 48, 978 (1958).
- (8) SILVER, M.L. and G.R. HENNIGER:
Cerebellar hemangioma (hemangioblastoma).
J. Neurosurg. 9, 484 (1952).
- (9) GROSS, W. und G. SIMON:
Polycythämie bei maligner Schädeldach-
geschwulst.
Med. Welt 1 - 26, 1311 (1963).

- (10) HAYNAL, E. and F. GRAF:
The role of the hypophyseal - hypothalamic system in the pathogenesis of erythraemia and symptomatic polycythaemias.
Acta Med. Scandinav. 139, 61 (1950).
- (11) JOHNSON, D.R. and W.S. CHALGREN:
Polycythemia vera and the nervous system.
Neurology 1, 53 (1951).
- (12) HOLMES, C.R., F.E. KREDEL and C.B. HANNA:
Polycythemia secondary to brain tumor.
South. M.J. 45, 967 (1952).
- (13) ROUSSY, Ch. and F. OBERLING:
Les tumeurs angiomeuses des centres nerveux.
Presse Méd. 1, 179 (1930).
- (14) LIEBEGOTT, G.:
Ein Beitrag zu Klinik und Pathologie der Kleinhirngiome Lindaus.
Nervenarzt 10, 178 (1937).
- (15) WALDMANN, T.A., E.H. LEVIN and M. BALDWIN:
Association of polycythemia with cerebellar hemangioblastoma.
Amer. J. Med. 31, 318 (1961).
- (16) SCHULHOFF and MATTHIES:
Vegetative regulation of hemopoiesis.
J. Amer. Med. Assoc. 89, 2093 (1927).
- (17) WESPI - WALDVOGEL, H.:
Beeinflussung des Blutbildes durch herdförmige Elektrokoagulation im Hypothalamus.
Helvet. Med. Acta 14, 490 (1947).
- (18) DENECKE, G.:
Gibt es ein hämopoetisches Zentrum im Gehirn ?
Münchn. med. Wschr. 1936 I 636.

Quellen zur renalen Polyglobulie

- (1) BLISS, T.C.: Basal metabolism in polycythemia vera.
Ann. int. Med. 2, 1155 (1929).
- (2) MEDVEI, C.V.: Über ein bemerkenswertes Zusammentreffen
von Arthritis urica, Erythrämie Typ Vaquez
und Hypernephroma malignum.
Wien. Arch. inn. Med. 24, 417 (1934).
- (3) FAIRLEY, K.D.: Two cases of Gaisboeck's disease associated
with carcinoma of kidney.
Roy. Melb. Hosp. Clin. Rep. 16, 47 (1945).
- (4) FORSELL, J.: Polycythemia in a patient with hypernephroma.
Nord. Med. 30, 1415 (1946).
- FORSELL, J.: Polycythemia and hypernephroma.
Acta Med. Scand. 150, 155 (1954).
- FORSELL, J.: Nephrogenous polycythemia.
Acta Med. Scand. 161, 169 (1958).
- (5) COOPER, W.M. and M.D. TUTTLE:
Polycythemia associated with a benign
kidney lesion. Report of a case of erythrocytosis
with hydronephrosis, with remission of poly-
cythemia vera following nephrectomy.
Ann. int. Med. 47, 1008 (1957).
- (6) COHEN, N.N.: Polycythemia associated with bilateral uni-
locular renal cysts.
Arch. int. Med. 105, 301 (1960).
- (7) JONES, N.F., H.W. PAYNE, R.D. HYDE and T.M.L. PRICE:
Renal polycythemia.
Lancet 1, 299 (1960).
- (8) VIDEBAEK, A.: Polycythemia vera: Course and prognosis
coexisting with malignant tumors.
Acta Med. Scand. 138, 239 (1950).
- VIDEBAEK, A.: Polycythemia vera.
Acta Med. Scand. 138, 179 (1950).

- (9) CONLEY, C.L., J. KOWAL and J. D'ANTONIO:
Polycythemia associated with renal tumors.
Bull. Johns Hopkins Hosp. 101, 63 (1957).
- (10) GROS, H.:
Hypernephrom und Polyglobulie.
Die Medizinische 19, 706 (1955).
- (11) LUTZEYER, W. und H.H. TEICHMANN:
Nierentumor und Polycythämie.
Ärztl. Wschr. 15, 253 (1960).
- (12) WEERD, J. H. and A.B. HAGEDORN:
Hypernephroma associated with polycythemia.
J. Urol. (Baltimore) 82, 29 (1959).
- (13) OMLAND, G.:
Polycythemia in renal carcinoma.
Acta Med. Scand. 164, 451 (1959).
- (14) LAWRENCE, J. H.:
Polycythemia: Physiology, Diagnosis and Treatment.
Grune & Stratton, New York, 1955.
- LAWRENCE, J. H. and W. G. DONALD:
Polycythemia and hydronephrosis or renal tumors.
Ann. int. Med. 50, 959 (1959).
- (15) GARDENER, F. H. and J. G. FREYMANN:
Erythrocythemia and hydronephrosis:
Report of a case with radio - iron studies,
with recovery after nephrectomy.
New Engl. Med. 259, 823 (1958).
- (16) DAMON, D. A., M. M. MELICOW and A. USON:
Polycythemia and renal carcinoma.
Amer. J. Med. 25, 182 (1958).
- (17) BATTLE, J.:
zit. nach FORSSELL, J.:
Acta Med. Scand. 161, 169 (1958).
- (18) THIEL, G.:
Polycythämie bei Nierengeschwülsten.
Dtsch. Arch. klin. Med. 208, 111 (1962).
- (19) NIXON, R. K., O. W. ROUKE and C. RUPE:
Nephrogenic polycythemia.
Arch. int. Med. 106, 797 (1960).

- (20) SCHÜRMEYER, E. und H. LOSSE:
Polyglobulie bei Nierenerkrankungen.
Med. Welt 1, 30 (1962).
- (21) BERGER, L.M. and W. SINKOFF:
Systematic manifestations of hypernephroma.
Amer. J. Med. 22, 791 (1957).
- (22) ENDERS, W. und L. FRIEDERICI:
Renale Polycythämie.
Dtsch. Med. Wschr. 88, 151 (1963).
- (23) FRIEND, D.G., R.G. HOSKINS and M.W. KIRKLIN:
"Renal polycythemia".
New Engl. J. Med. 264, 17 (1961).
- (24) CAMPBELL, J.H., C.M. PASQUIR, E.C. St. MARTIN and
P.C. WORLEY: Hypernephroma associated with polycythemia
and eczematoid dermatitis.
Urol. (Baltimore) 79, 12 (1958).
- (25) FALKENHAHN, A.H. und R. PHILIPPEN:
Symptomatische Polyglobulien unter besonderer
Berücksichtigung der renalen Polyglobulie.
Die Med. Welt 17, 902 (1965).
- (26) GEHRMANN, G. und W. SCHMITZ:
Beitrag zur renalen Polycythämie.
Dtsch. Med. Wschr. 87, 1798 (1962).
- (27) LAWRENCE, J.H.: The control of polycythemia by marrow
inhibition.
J. Amer. Med. Assoc. 141, 13 (1949).
- (28) LAWRENCE, J.H. and W.G. DONALD:
Polycythemia and hydronephrosis or renal
tumors.
Ann. int. Med. 50, 959 (1959).
- (29) HOFF, F.: Klin. Physiologie und Pathologie.
2. Auflage, Thieme 1952.
- (30) CHWALLA, R.: Endokrine Erscheinungen bei Hypernephrom der
Niere und ihre Bedeutung.
Z. Urol. 45, 521 (1952).

- (31) KLIMPEL, K.: Betrachtungen und Beobachtungen der hormonalen Aktivität von Grawitzschen Tumoren.
Z. Urol. 52, 713 (1959).
- (32) FRICK, P. G.: Zur Differentialdiagnose der Polycythämien.
Schweiz. Med. Wschr. 10, 300 (1961).
- (33) HEWLETT, J. S., D. A. HOFFMANN, D. A. SENHAUSER and J. D. BATTLE: Hypernephroma with erythrocythemia.
New Engl. J. Med. 262, 1058 (1961).
- (34) JAKOBSON, L. O., E. GOLDWASSER, W. FRIED and L. F. PLZAK: Studies on erythropoiesis X.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 77, 551 (1959).
- JAKOBSON, L. O., E. K. MARKS and E. GOLDWASSER: Studies on erythropoiesis XI.
Blood 14, 635 (1959).
- (35) LEESEN van, H. G.: "Renal polycythemia".
Clin. Res. 6, 193 (1958).
- (36) NAETS, J. P.: Erythropoetic factor in kidney tissue of anaemic dogs.
Proc. Soc. exper. Biol. 103, 129 (1960).
- (37) MIRAND, E. A., and T. C. PRENTICE: Current studies on the role of erythropoietin on erythropoiesis.
Ann. N. Y. 77, 677 (1959).
- (38) OSNES, S.: Experimental study of an erythropoetic principle produced in the kidney.
Brit. Med. J. II, 650 (1959).
- (39) GURNEY, C. W.: Erythropoietin, erythropoiesis and the kidney.
J. Amer. Med. Ass. 173, 1828 (1960).
- (40) KUROTOWSKA, Z., B. LEWORTOWSKI and E. MICHALAK: Studies on production of erythropoietin by isolated hypoxic kidney.
Bull. Acad. pol. Sci. 8, 77 (1960).
- (41) BIALESTOCK, D.: Anemia of renal origin. Study by microdissection of the kidney.
Aust. Ann. Med. 9, 44 (1960).
- (42) BERGER, L. W., M. MARVIN and L. SINKOFF: Systemic manifestations of hypernephroma.

Quellen zur kurzen Zusammenfassung der Klinik der symptomatischen
Polyglobulien

- (1) HEILMEYER, L. und B. BEGEMANN:
Blut und Blutkrankheiten.
Handbuch der inn. Med. Bd. 2
Springer 1951.
- (2) CASSELS, D.E. and M. MORSE:
The arterial blood gases, the oxygen dissoziation
curve and the acid-base balance in polycythemia
vera.
J. Clin. Invest. 32, 52 (1953).
- (3) LAWRENCE, J. H., P.J. ELMLINGER and G. FULTON:
Oxygen and the control of red cell production
in primary and secondary polycythemia.
Effects on the iron turnover pattern with Fe⁵⁹
as tracer.
Cardiologia 21, 337 (1952).
- (4) LAWRENCE, J. H.: Polycythemia.
Grune and Stratton, N.Y. 1955.
- (5) BERLIN, N.J., C. REYNAFARJE and J.H. LAWRENCE:
Red cell life span in acclimatisation to
altitude.
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 87, 101 (1954).
- (6) MERKER, H. und L. HEILMEYER:
Die alkalische Phosphatase neutrophiler
Leukocyten.
Dtsch. med. Wschr. 55, 255 (1960).

Quellenverzeichnis zur Pathogenese

- (1) LONDON, I. M., D. SHERNIN, R. WEST and D. RITTENBERG:
Hemesynthesis and red blood cell dynamics
in normal humans and in subjects with polycythemia vera, sickle - cell anemia and pernicious anemia.
J. Biol. Chem. 179, 463 (1949).
- (2) ELWOOD, J. S., and de H. E. WARDENER:
Survival of transfused erythrocytes from patients with polycythemia vera.
J. Clin. Path. 4, 218 (1951).
- (3) BERLIN, N. I., J. H. LAWRENCE and H. C. LEE:
Life span of red blood cell in chronic leucemia and polycythemia.
Science 114, 385 (1951).
- (4) GRANT, W. C. and W. S. ROOT:
Fundamental stimulus for erythropoiesis.
Physiol. Rev. 32, 449 (1952).
- (5) REZNICOFF, P. N., C. FOST and J. M. BETHEA:
Etiologic and pathologic factors in polycythemia vera.
Amer. J. Med. Sci. 189, 753 (1935).
- (6) SCHWARTZ, B. M. and D. STATS:
Oxygen saturation of sternal marrow blood in polycythemia vera.
J. Clin. Investig. 28, 736 (1949).
- (7) LAWRENCE, J. H.:
Polycythemia: Physiology, diagnosis and treatment.
Grune & Stratton, New York, 1955, 42
- LAWRENCE, J. H., P. J. ELMINGER and G. FULTON:
Oxygen and the control of red cell production in primary and secondary polycythemia.
Cardiologia 21, 337 (1952).
- (8) STOHLMAN, F., C. E. RATH and J. C. ROSE:
Evidence for humoral regulation of erythropoiesis studies on patient with polycythemia secondary to regional hypoxia.
Blood 9, 721 (1954).

- (9) ROSIN, A. and M. RACHMILEWITZ: ;
Studies on bone Marrow in vitro.
Blood 3, 165 (1948).
- (10) CONTOPOULOS, A.N., R. Mc COMBS, J.H. LAWRENCE and
M.E. SIMPSON: Erythropoietic activity in plasma of patients
with polycythemia vera and secondary polycy-
themia.
Blood 12, 614 (1957).
- (11) LINMAN, J.W. and F.H. BETHELL:
Plasma erythropoietic - stimulating factor in
man: observations on patients with polycythemia
vera and secondary polycythemia.
J. Lab. and Clin. Med. 49, 113 (1957).
- (12) MORRIS, R. S.: Erythraemia: therapeutic suggestion;
J. Amer. Med. Ass. 101, 200 (1933).
- (13) HITZENBERGER, K.: Die Rolle des Magens in der Blutbildung:
Klin. Wschr. 13, 1345 (1934).
- HITZENBERGER, K.: Zur Frage der Pathogenese der Polycythämia
vera.
Z. Klin. Med. 129, 778 (1936).
- (14) KRAEMER, M. and M. ASHER:
Am. J. Med. Sci. 191, 234 (1936).
zit. nach (20).
- (15) GUILLAIN, M.A.: Bull. Soc. Med. Hop., Paris 1942, 191
zit. nach (20).
- (16) PLASCHKES, S.J.: Polycythämia vera geheilt durch Magen-
resection.
Wien. Med. Wschr. 1950, 470
- (17) TÖTTERMAN, G.: Nord. Med. 1942, 744 zit. (20).
- (18) MINOT, G.R. and W.B. CASTLE:
Diseases of the blood and blood-forming
organs: disease of kidney.
Yearbook of gener. Med. 1937, 329
1935, 412.

- (19) FLEISCHHACKER, H. and R. KLIMA:
Z. klin. Med. 129, 227 (1935).
zit. nach (20).
- (20) SCHOEN, R. und P. DOERING:
Die Polycythämia vera im Handbuch der gesamten Hämatologie
III. Band Spez. Hämatologie 1. Teil
Urban & Schwarzenberg, München - Berlin 1960.
- (21) MINOT, G.R. and W.P. MURPHY:
Treatment of pernicious anemia by a special diet.
J. A. M. A. 87, 470 (1926).
- (22) KOESSLER, K.K. and S. MAURER:
Treatment of pernicious anemia with a high caloric diet, rich in vitamins.
J. Amer. Med. Ass. 89, 768 (1927).
- (23) BAIKIE, A.G., T.A. CUNNINGHAM and S.G. Mc ALPINE:
"polycythemia and anemia"
Scot. Med. J. 3, 26 (1958).
- (24) WELLINGTON, M.X. and J.F. WITHCOMB:
Assotiation of cyanocobalamin deficiency with myeloproliferative states: report of three cases.
Amer. J. Med. Sci. 239, 750 (1960).
- (25) DELAMORE, J.W.: Vitamin B₁₂ metabolism in polycythemia vera.
Clin. Sci. 20, 177 (1961).
- (26) GOLDWASSER, E., L.O. JACOBSON, W. FRIED and L. PLAZK:
Mechanism of the erythropoietic effect of cobalt.
Science 125, 1085 (1957).
- (27) CHARTWRIGHT, G.E.: The relationship of copper, cobalt and other trace elements to hämopoiesis.
Amer. J. Clin. Nutr. 3, 11 (1955).
- (28) ELLMAN, P. and F.J. BOWDLER:
Pernicious anemia and polycythemia vera.
Post. Grad. Med. J. 34, 638 (1958).

- (29) DYKE, D.C. van, M.E. SIMPSON, A.N. CONTOPOULOS and
H.M. EVANS: The separate existence of the pituitary erythro-
poietic hormon.
Blood 12, 539 (1957).
- (31) HITTMAR, A.: *Kleine Hämatologie*.
Urban & Schwarzenberg 1949.
- (32) BERLIN, N.I., D.C. van DYKE, W.E. SIRI and C.P. WILLIAMS:
The effect of hypophysectomy on the total
circulating red cell volume of the rat.
Endocrinology 47, 429 (1950).
- (33) CONTOPOULOS, A.N., D.C. van DYKE, M.E. SIMPSON, J.F. HUFF,
B.S. WILLIAMS and H.M. EVANS:
Increase in circulating red cell volume after oral
administration of pituitary anterior lobe.
Blood 8, 131 (1953).
- (34) DYKE, D.C. van, A.N. CONTOPOULOS, B.S. WILLIAMS,
M.E. SIMPSON, J.H. LAWRENCE and H.M. EVANS:
Hormonal Factors influencing erythropoiesis.
Acta haemat. 11, 203 (1954).
- (35) SIMPSON, M.E., D.C. van DYKE and B.S. WILLIAMS:
Repair of post - hypophysectomy anemia by
pituitary extracts.
Fed. Proc. 13, 139 (1954).
- (36) BORSOOK, H.A. GRAYVIEL, G. KLIGHLEY and E. WINDSOR:
Polycythemic response in normal adult rats
to a non - protein plasma extract from anemic
rabbits.
Blood 9, 734 (1954).
- (37) DAMESHEK, W.: Some observations in polycythemia vera.
Bull. New Eng. M. Center 16, 53 (1954).
- (38) ELLMAN, P. and M. BOWDLER:
Pernicious anemia and polycythemia vera.
Post. Grad. Med. J. 34, 638 (1958).
- (39) WASSERMANN, L.R.: Polycythemia vera - its course and treatment:
relation to myeloid metaplasia and leucemia.
Bull. N.Y. Acad. Med. 3, 343 (1954).

- (40) TISCHENDORF, W. und K. HERZOG:
Mehrjährige Beobachtungen über chron. Leucämie
und Polycythämie.
Dtsch. Arch. f. Klin. Med. 185, 566 (1940).
- (41) SCHWARTZ, S.C. and L. EHRLICH:
The relationship of polycythemia vera to
leucemia; a critical review.
Acta Haemat. 4, 129 (1950).
- (42) VALENTINE, W.N., W.S. BECK, W.H.J. FOLETTE, H. MILLS and
J.H. LAWRENCE: Biochemical studies in myeloproliferative dis-
orders: Chronic myelocytic leukemia, poly-
cythemia vera and others.
Blood 7, 959 (1952).
- (43) PELLER, S. and P. PICK:
Leucemia and other malignancies in
physicians.
Am. J. M. Sc. 224, 154 (1952).

Quellenverzeichnis zur Häufigkeit der Polycythämia und zur Verteilung nach Alter, Geschlecht und Rasse

- (1) FUCHTNER, T. B. : The clinical aspects of Erythremia.
Boston Med. J. 191, 304 (1924).
- (2) HEILMEYER, L. : Handbuch der gesamten Hämatologie
Teil 1, 226
- (3) MODAN, B. : An epidemiological study of Polycythämia
vera.
Blood 26, 659 (1965)
- (4) Eigene statistische Auswertung des Krankengutes des Institutes und der
Polyklinik für Physikalische Therapie und Röntgenologie der Universität
München
- (5) SPORADO, A., C.E. FORKNER:
Benign familiar polycythemia.
Arch. Int. Med. 52, 593 (1933).
- (6) NADLER, S.B., I. COHN:
Familial polycythemia
Am. J. M. Sc. 198, 41 (1939)
- (7) SZUR, L., S.M. LEWIS and G. GOOLDEN:
Polycythämia and its treatment with radio-
active phosphorus.
Quart. J. Med. 28, 397 (1959).
- (8) TÜRK, W. : Beiträge zur Kenntnis des Symptomenbildes;
Polycythämie mit Milztumor und cyanose.
Wien. klin. Wschr. 6, 153 (1904) 189
- (9) LUCAS, W. S. : Erythremia or Polycythemia with chronic
cyanosis and splenomegaly.
Arch. Int. Med. 10, 593 (1912).
- (10) REZNIKOFF, P., M.C. FOOT and J. M. BETHEA:
Etiologic and pathologic factors in poly-
cythemia vera.
Am. J. M. Sci. 189, 753 (1935)
- (11) DAMON, A. and D. HOLUB:
Host factors in polycythemia vera.
Ann. Int. Med. 49, 43 (1958)

- (12) VIDEBAEK, A.: Polycythemia vera.
Acta med. Scand. 138, 179 (1950)
- (13) LAWRENCE, J. H.: Polycythemia,
Grune and Stratton, N.Y. 1955
- (14) WASI, W. and F. BLOCH:
Polycythemia vera in a negro woman.
Arch. Int. Med. 107, 260 (1961)
- (15) DAMESHEK, W.: Physiopathology and course of p.v. as related
to therapy.
J. Amer. Med. Ass. 142, 790 (1950)

Quellen zum Verlauf der Polycythämia vera

- (1) WASSERMANN, L.: Polycythemia vera.
Bull. New York Acad. Med. 30, 343 (1954).
- (2) VIDEBAEK, A.: Polycythemia vera.
Acta Med. Scand. 138, 179 (1950).
- (3) TINNEY, W.S., B.E. HALL and H.Z. GRIFFIN:
The prognosis of polycythemia vera.
Proc. Staff. Meet., Mayo Clin. 20, 306 (1945).
- (4) LAWRENCE, J.H.: Polycythemia vera.
Grune & Stratton, New York, 1955.
- (5) CALABRESI, P. and O.O. MEYER:
Polycythemia vera.
Ann. Int. Med. 50, 1182 (1959).
- (6) MODAN, B.: Computing the length of survival in long-term
disease.
J. Am. Med. Ass. 192, 609 (1965).
- (7) MODAN, B. and A.M. LILIENFELD:
Polycythemia vera and leucemia.
The role of radiation treatment.
A study of 1222 patients.
Medicine 44, 305 (1965).
- (8) HALNAN, K.E., and M.H. RUSELL:
Polycythemia vera; comparison of survival
and causes of death in patients managed with
and without radiotherapy.
Lancet II, 760 (1965).
- (9) LAWRENCE, J.H., N.I. BERLIN and R.L. HUFF:
The nature and treatment of polycythemia
vera.
Medicine 32, 323 (1953).
- (10) LAWRENCE, J.H.: The control of polycythemia vera by marrow
inhibition.
J. Amer. Med. Ass. 141, 13 (1949).

- (11) ERF, L. A.: Radioactive phosphorus in the treatment of polycythemia vera.
Progress in Hämatol. 1, 153 (1956).
- (12) DAMESHEK, W.: Physiopathology and course of polycythemia vera as related to therapy.
J. Amer. Med. Ass. 142, 790 (1950).
- (13) zit. nach (14).
- (14) STOBBE, H. und K. RICHTER:
Diagnose und Verlauf der Polycythämia vera.
Strahlentherapie 105, 80 (1958).
- (15) CHIEVITZ, E. and T. THIEDE:
Complications and causes of death in polycythemia vera.
Acta Med. Scand. 172, 513 (1962).
- (16) STROEBEL, C.F., M.D. HALL and G.L. PEASE:
Evaluation of radiophosphorus therapy in polycythemia vera.
J. Am. Med. Assoc. 146, 1301 (1951).
- (17) STECHER, G., H. WOLFERS and P. NETTESHEIM:
Polycythämia vera.
Dtsch. Med. Wschr. 86, 1864 (1961).
- (18) BUSCHMANN, O. und A. KAESTNER:
Radiophosphorbehandlung der Polycythämia vera.
Strahlentherapie 115, 308 (1961).
- (19) RIGBY, P.G. and B.S. LEAVELL:
Polycythemia vera.
Arch. Int. Med. 106, 622 (1960).

Quellen zur Leucämie in Verbindung mit Polycythämia vera

- (1) WEBER, F. P. and J. H. WATSON:
Chronic polycythemia with enlarged spleen,
probably a disease of the bone marrow.
Brit. M.J. 1, 729 (1904)
- (2) GRAHAM, D. :
Erythraemia - Polycythemia rubra vera
Canad. M.A.J. 42, 281 (1940).
- (3) TINNEY, W. S., B. E. HALL and H. Z. GRIFFIN:
Hematologic complications of poly-
cythämia vera.
Proc. Staff. Meet, Mayo Klinik 18, 227
(1943).
- (4) WASSERMANN, L. R. :
Polycythemia vera - its course and treat-
ment; relation to myeloid metaplasia and
leucemia.
Bull. N.Y. Acad. Med. 3, 343 (1954).
- (5) MINOT, G. R. and T. E. BUCKMAN:
Erythremia.
Am. J. M. Sc. 166, 469 (1923).
- (6) TISCHENDORF, W. und K. HERZOG:
Mehrjährige Beobachtungen über chron.
Leucämie und Polycythämie.
Dtsch. Arch. f. Klin. Med. 185, 566 (1940).
- (7) CALABRESI, P. and O. MEYER:
Polycythemia vera.
Ann. int. Med. 50, 1182, 1216 (1959).
- (8) LAWRENCE, J. H. :
Polycythemia.
Grune and Stratton, (1955).
- (9) WEICKER, B. und B. KARHOFF:
Die Erkennung der Spät- und Endstadien der
Polycythämia vera.
Ärztl. Wschr. 15, 1 (1960).
- (10) SCHWARTZ, S. C. and L. EHRLICH:
The relationship of polycythemia vera to
leucemia; a critical review.
Acta Haemat. 4, 129 (1950).

- (11) WOLTERS, H. : Die Behandlung der Polycythämia vera unter Berücksichtigung atypischer Verlaufsformen. Medizinische 1482, (1957).
- (12) KLEINFELDER, H. und H. BRACHARZ: Die Erfahrung in der Behandlung der Polycythämia mit Daraprim. Ärtzl. Wschr. 14, 16 (1959).
- (13) VALENTINE, W. N., W. S. BECK, W. H. J. FOLETTE, H. MILLS and J. H. LAWRENCE: Biochemical studies in myeloproliferative disorders: Chronic myelocytic leucemia, polycythemia vera and others. Blood 7, 959 (1952).
- (14) BRAUNSTEINER, H., G. ROTHENBUCHNER und B. SCHÖBER: Kann eine Polycythämia vera in eine chron. myelöische Leucämie übergehen ? Med. Klin. 59, 614 (1964).
- (15) BRIEGER, H. und J. FORSCHBACH: Zur Pathologie der Erythramie. Klin. Wschr. 845 (1922).
- (16) PELLER, S. and P. PICK: Leucemia and other malignancies in physicians. Am. J. M. Sc. 224, 154 (1952).
- (17) FOLLEY, J. H., W. BORGES and T. YAMAWAKI: Incidence of leucemia in survivors of the atomic bomb in Hiroshima and Nagasaki, Japan. Am. J. Med. 13, 311 (1952).
- (18) LANGE, R. D., W. C. MOLONEY and T. YAMAWAKI: Leucemia in atomic bomb survivors of H. and N., I. General observations. Blood 9, 574 (1954).
- (19) PABST, H. W., Ch. STROHM und T. KELLERMANN: Therapie der Polycythämia vera. Schweiz. Med. Wschr. 90, 1206 (1960).

- (20) CONGDON, C.C.: Radiation as a factor in experimental lymphomas and leucemias.
 Proceedings of the third National Cancer Conference 1956.
 J.B. Lippincott co. Philadelphia 330.
- (21) STROEBEL, C.F., B.E. HALL and G.L. PEASE:
 Evaluation of radiophosphorus therapy in primary polycythemia.
 J. A. M. A. 146, 1301 (1951).
- (22) MODAN, B. and A. LILIENTHAL:
 Polycythemia and Leucemia.
 Blood 26, 383 (1965).
- MODAN, B. and A. LILIENTHAL:
 Leucemogenic effect of ionizing irradiation treatment in polycythemia vera.
 Lancet 2, 439 (1964).
- (23) SKVERSKY, N., T.H. MUNDELL and A.M. FRUMIN:
 Polycythemia vera terminating in acute leucemia.
 A. M. A. Arch. Int. Med. 96, 565 (1955).
- (24) CHRISTENSEN, H. und G. PROBST:
 Ugeskr. Laeg. 119, 1227 (1957).
- (25) WOLFERS, H. und G. STECHER:
 Polycythämia vera und Leukämie.
 Verh. dtsh. Ges. inn. Med.
 66, 1092 (1961).
- (26) HARROP, G.A. jr.: Polycythemia.
 Medicine 7, 291 (1928).
- (27) MASOUREDIS, S.P. and J.H. LAWRENCE:
 The problem of leucemia in polycythemia vera.
 Am. J. J. Sc. 233, 268 (1957).
- (28) BJERKELUND, C.J.: Polycythemia vera - P³² - acute leucemia.
 Nord. Med. 48, 1037 (1952).
- (29) STOBBE, H. und K. RICHTER:
 Zur Diagnostik der Polycythämia vera.
 Z. f. g. inn. Med. 1013 (1957).

- (30) ERF, L. A. : Progress in Hematology.
Grune & Stratton, N. Y. - London 1956).
- (31) ROSENTHAL, N. : Pers. Mitteilung zit. nach LAWRENCE:
The control of polycythemia by marrow
inhibition.
J. Amer. Med. Ass. 141, 13 (1949).
- (32) HERXHEIMER, G. : Über die Lymphoblasten- und Myeloblasten-
leukämie.
Münch. Med. Wschr. 60, 2573 (1913).
- (33) TINNEY, W. S., B. E. HALL and H. Z. GRIFFIN:
The prognosis of polycythemia vera.
Proc. Staff. Meet., Mayo Klinik
20, 306 (1945).

Quellen zur Osteomyelosklerose in Verbindung mit Polycythämia vera

- (1) KUNZ, G.: Das myeloproliferative Syndrom aus der Sicht der klin. Hämatologie.
Z. Ges. Inn. Med. 19, Suppl. 194 (1964).
- (2) WEICKER, B. und B. KARHOFF: Die Erkennung der Spät- und Endstadien der Polycythämia vera.
Ärztl. Wschr. 15, 1 (1960).
- (3) ACHENBACH, W.: Atypische Polycythämie, Myelosklerose und Gicht.
Medizinische 807, (1955).
- (4) WIDMAN, H.: Verlaufsformen der Polycythämia vera.
Medizinische 1374, (1958).
- (5) KLIMA, R.: Die Osteomyelosklerose.
Wien. Med. Wschr. 108, 424, (1958).
- (6) WOLFERS, H.: Die Behandlung der Polycythämia vera unter Berücksichtigung atypischer Verlaufsformen.
Medizinische 1482 (1957).
- (7) STOBBE, H. und K. RICHTER: Diagnose und Verlauf der Polycythämia vera.
Strahlentherapie 105, 80 (1958).
- (8) DAMESHEK, W.: Physiopathology and course of polycythemia vera as related to therapy.
J. Am. Med. Ass. 142, 790 (1950).
- (9) DAMESHEK, W.: Some speculations on the myeloproliferative syndromes.
Blood 6, 372 (1951).
- (10) ERF, C.: Progress Haemat. 1, 153 (1956).
- (11) WAGNER, K.: "Die Osteomyelosklerose".
Folia haemat. 12, 380 (1955).
- (12) DEMODOWA, A.W.: Zur Frage der Beziehung zwischen Erythrämie und Myelofibrose.
Z. Ges. Inn. Med. 19, Suppl. 202 (1964).

- (13) PABST, H.W., C.H. STROHM und T. KELLERMANN:
Therapie der Polycythämia vera.
Schweiz. Med. Wschr. 90, 1206 (1960).
- (14) ROHR, K.: Das menschliche Knochenmark.
Thieme, Stuttgart, 1949.
Acta haemat. 15, 209 (1956).
- (15) HEILMEYER, L.: In: Radioaktive Isotope in Klinik und
Forschung.
Urban & Schwarzenberg, München.
- HEILMEYER, L. und H. BEGEMANN:
Handbuch der inneren Medizin, Bd. II,
Springer, Berlin 1951.
- HEILMEYER, L. und F. ODENTHAL:
In: Künstliche radioaktive Isotope.
Springer, Berlin 1953.
- (16) MERKER, H. und L. HEILMEYER:
Die alkal. Phosphatase neutrophiler Leucocyten.
Dtsch. med. Wschr. 55, 253 (1960).
- (17) HUNSTEIN, W., C. HAUSWALDT, H.U. PISEBERG und N. UHL:
Bioptische Untersuchungen zur Frage der Faser-
vermehrung im Knochenmark bei P^{32} -behandelter
Polycythämia vera.
72. Tagung der deutschen Gesellschaft für
innere Medizin.
Wiesbaden 18. - 21. April 1966.

Quellen zur Anämie in Beziehung mit Polycythämia vera

- (1) ENGEL, A. G. und J. M. SICKNEY:
Pernicious anemia and polycythemia vera
in one patient.
Arch. Int. Med. 109, 168 (1962).
- (2) RICHARDS, W. and J. N. M. CHALMERS:
Megaloblastic anemia alternating with polycythemia vera.
Brit. Med. J. 542 (1961).
- (3) KENNY, J. and H. J. BERMAN:
Development of polycythemia vera after
treatment for pernicious anemia.
Report of a case.
J. Amer. Geriat. Soc., 11, 632 (1963).
- (4) HINZ, C. F. :
Fatal polycythemia following pernicious
anemia treated with Vit. B₁₂.
Ann. Int. Med. 47, 544 (1957).
- (5) GRONBAEK, P. and J. V. LARSEN:
Polycythemia vera following treatment of
megaloblastic anemia with folic acid.
Acta med. scand. 174, 781 (1963).
- (6) MINOT, G. R. and W. P. MURPHY:
Treatment of pernicious anemia by a special
diet.
J. A. M. A. 87, 470 (1926).
- (7) KOESSLER, K. K. and S. MAURER:
Treatment of pernicious anemia with a high
caloric diet, rich in vitamins.
J. A. M. A. 89, 768 (1927).
- (8) ELLMAN, P. and A. J. BOWDLER:
Pernicious anemia and polycythemia vera
Post. Grad. med. J. 34, 638 (1958).
- (9) BETHELL, F. H., J. W. LINMAN and D. R. KORST:
Erythropoietic activity of anemic and polycythemic plasmas.
Trans. Ass. Amer. Physicians, 70, 297 (1957).

- (10) MEDICI, P. T., A. S. GORDON, S. J. PILIERO, A. L. LUHBY and
P. YUCEOGLU: Influence of transfusion on the erythropoietic-
stimulating factor (ESF) of anemic patients.
Acta heamat. 18, 325 (1957).
- (11) GURNEY, C. W., E. GOLDWASSER and C. PAN:
Studies on erythropoiesis VI
Erythropoietin in human plasma.
J. Lab. Clin. Med. 50, 534 (1957).
- (12) LINMAN, J. W. and F. H. BETHELL:
The plasma erythropoietic-stimulating
factor in man: observations on patients
with polycythemia vera and secondary poly-
cythemia.
J. Lab. Clin. Med. 49, 113 (1957).
- (13) LINMAN, J. W., F. H. BETHELL and M. J. LOWY:
Factors controlling hemopoiesis: experimental
observations on their role in polycythemia
vera.
Ann. Int. Med. 51, 1003 (1959).
- (14) GORDON, A. S.: Hemopoietine
Physiol. Rev. 39, 1 (1959).
- (15) DELAMORE, I. M.: Vit. B₁₂ metabolism in polycythemia vera.
Clin. Sci. 20, 177 (1961).
- (16) BUSSE, K. und W. PAULYN:
Alternierendes Auftreten von perniziöser Anämie
und Polycythämia vera.
Med. Welt 640 (1965).
- (17) LIND, J.: Pernicious anemia and Polycythemia vera.
Acta med. Scand. 169, 213 (1961).

LEBENS LAUF

Am 11. April 1938 wurde ich in Gundelfingen/Do. als Sohn des Lehrers Sebastian Lutz und seiner Ehefrau Agnes, geb. Wassermann, geboren. Nach 5 Klassen Volksschule besuchte ich die humanistischen Gymnasien in Dillingen/Do. und bei St. Stephan in Augsburg. Die Reifeprüfung legte ich im Juli 1959 an der Oberrealschule mit Gymnasium in Kaufburen ab.

Nach Ableistung einer einjährigen Dienstzeit bei der Bundeswehr begann ich mit dem Wintersemester 1960/61 das Studium der Zahnmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Im Frühjahr 1963 legte ich dort das Physikum ab. Mein Studium beendete ich im Januar 1966 mit dem Staatsexamen. Am 3. Februar 1966 erhielt ich die Bestallung als Zahnarzt.

Am 28. Juli 1967 heiratete ich die Zahnärztin Waltraud Sepp.

